

明細書

新規ヘテロアリール誘導体

技術分野

本発明は、抗糖尿病作用を有する新規なヘテロアリール化合物またはその塩に関する。詳しくはインスリン抵抗性を改善し、より安全に血糖値をコントロールする抗糖尿病作用を有する新規なヘテロアリール化合物に関する。さらに詳しくは、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR） α 活性化作用、PPAR γ 活性化作用、PPAR α/γ 活性化作用、またはPPAR α/γ 活性化調節作用を有する新規なヘテロアリール化合物に関する。

背景技術

近年の生活習慣の変化に伴い、糖尿病患者数は増加の一途を辿っており、1997年に我が国で行われた調査では、糖尿病が強く疑われる人が690万人、糖尿病の可能性を否定できない人が680万人いると推定されている。我が国の糖尿病患者の大半は、インスリン分泌能の低下とインスリン抵抗性を基本的病態とする2型糖尿病に分類され、それぞれの病態に対する薬剤が開発されてきた。

インスリン分泌能の低下に対しては、古くから知られているスルホニルウレア（SU）剤が広く使用されているが、重篤な副作用として低血糖の危険性があるほか、肥満が生じやすいことが知られている。

一方、インスリン抵抗性改善剤としては、チアゾリジンジオン系薬剤がある。

チアゾリジンジオン系薬剤として最初に発売されたのはトログリタゾンであるが、重篤な肝障害を生じ、発売中止となった。我が国では、現在、ピオグリタゾンが臨床の場で使用されているが、重篤な副作用として、循環血漿量の増加による心不全が報告されたため、平成12年10月に緊急安全性情報が出され、心不全、浮腫に対する注意が必要であることが示されている。欧米で用いられているロシグリタゾンについても、上気道感染、貧血、浮腫、体重増加などの副作用があるとされており、肝障害、循環器系の副作用などに対する懸念のないチアゾリジンジオン系薬剤は未だ発売されていない。

チアゾリジンジオン系薬剤はPPAR γ を活性化することにより、抗糖尿病作用を発揮すると考えられている。PPARには α 、 γ 、 δ （ β ）などのサブタイプが

あることが知られているが、高脂血症治療薬として用いられているフィブラート系薬剤（クロフィブラート、フェノフィブラートなど）は、PPAR α を活性化することにより、薬理作用を発現すると考えられている。動物モデルにPPAR α 活性化剤を投与することにより、インスリン抵抗性が改善されることが近年報告されており（例えば、ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー (Jornal of Biological Chemistry), Vol. 275, 16638頁, 2000年）、PPAR α 活性化剤が、高脂血症のみならず糖尿病に対しても良好な作用を示す可能性が示されつつある。

PPAR γ あるいは α と γ 両者を活性化する化合物は、チアゾリジンジオン系薬剤以外にもイソオキサゾリジンジオンなど多数報告されているが（例えば、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Jornal of Medicinal Chemistry), 43, 527頁, 2000年）、臨床の場での有効性、安全性については、未だ不明である。現在、良好な抗糖尿病作用を示す安全性の高いPPAR α アゴニスト、PPAR γ アゴニスト、PPAR α/γ アゴニストまたはPPAR α/γ 活性化調節剤が切望されている。

また、ピロール基を有する糖尿病治療剤が知られている（例えば、特開2002—121186, WO 02/085851, WO 2004/048341 参照）が、臨床の場での有効性、安全性についての報告はない。

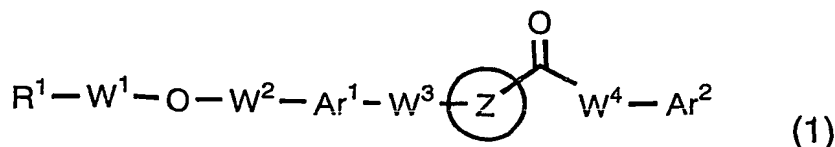
発明の開示

本発明が解決しようとする課題は、PPAR α 活性化作用、PPAR γ 活性化作用、またはPPAR α/γ 活性化作用を有し、インスリン抵抗性を改善し、安全性にも優れた、糖尿病予防または治療剤を供給することにある。

本発明者らは、鋭意研究した結果、新規ヘテロアリアル誘導体がPPAR α 、PPAR γ 、またはPPAR α/γ を活性化し、インスリン抵抗性を改善することにより、高血糖状態を改善するとともに、安全性にも優れ、糖尿病の予防・治療に対して有用であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

(1) 式 (1)



(式中、環Zは、置換されていてもよいヘテロアリールを表し、

R¹は、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい環状アミノカルボニル基、置換されていてもよいアルキルスルホニルカルバモイル基、置換されていてもよいアリールスルホニルカルバモイル基、またはテトラゾリル基を表し、

W¹およびW²は、置換されていてもよい低級アルキレンを表し、

Ar¹は、置換されていてもよいアリーレン、または置換されていてもよいヘテロアリーレンを表し、

W³は、単結合、低級アルキレン、低級アルケニレン、または-Y¹-W⁵- (式中、Y¹は、酸素原子、硫黄原子、-S(O)-または-S(O)₂-を表し、W⁵は、低級アルキレン、または低級アルケニレンを表す) を表し、

W⁴は、単結合、-NR¹⁰-, -NR¹⁰-W⁶- (式中、R¹⁰は、水素原子、または置換されていてもよい低級アルキルを表し、W⁶は、低級アルキレンを表す)、低級アルキレン、または低級アルケニレンを表し、

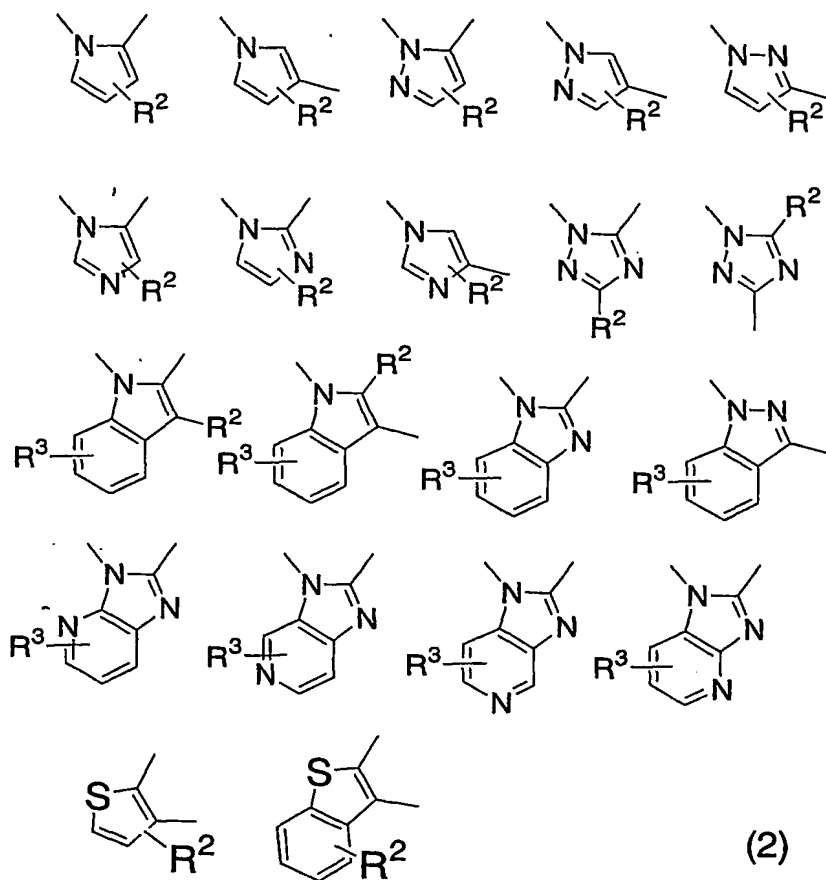
Ar²は、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表す) で表されるヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

(2) W³が低級アルキレン、低級アルケニレン、または-Y¹-W⁵- (式中、Y¹は、酸素原子、硫黄原子、-S(O)-または-S(O)₂-を表し、W⁵は、低級アルキレン、または低級アルケニレンを表す) である上記1記載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

(3) 環Zが置換されていてもよいピロール環、置換されていてもよいピラゾール環、置換されていてもよいイミダゾール環、置換されていてもよいトリアゾール環、置換されていてもよいインドール環、置換されていてもよいインダゾール環、または置換されていてもよいペンズイミダゾール環であり、W³がC₁-C₅アルキレン、C₂-C₅アルケニレン、または-Y^{1'}-W^{5'}- (式中、Y^{1'}は、酸素原子、または硫黄原子であり、W^{5'}がC₁-C₅アルキレン、またはC₂-C₅アルケニレンで

ある) であり、 W^4 が単結合、 $-NR^{10}-$ 、 C_1-C_4 アルキレン、または C_2-C_4 アルケニレンである上記 1 記載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

(4) 環 Z が、式 (2)



(式中、 R^2 は、一つあるいは複数あってもよく、独立して水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいチオールを表し、 R^3 は、一つあるいは複数あってもよく、独立して水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいチオール、置換されていてもよいヒドロキシ、置換されていてもよい非芳香族複素環、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアシル、またはアルキルスルホニルを表し、結合の方向はいずれであってもよい。)のいずれか一つである上記1記載のヘテロアリール化合物、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

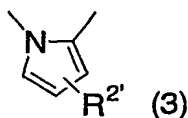
(5) 環Zが、置換されていてもよいピロール環、置換されていてもよいイミダゾール環、または置換されていてもよいベンズイミダゾール環である上記1, 2いずれか記載のヘテロアリール化合物、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

- 5 (6) W^1 および W^2 が、置換されていてもよい直鎖の C_1-C_3 アルキレン基、または置換されていてもよい、環状構造を含む C_3-C_6 アルキレン基である上記1~3いずれか記載のヘテロアリール化合物、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

- 10 (7) W^1 および W^2 が置換されていてもよいメチレン、またはエチレンであり、 W^3 が、直鎖の C_2-C_4 アルキレン、 C_3-C_4 アルケニレン、または $-Y^{1''}-W^{5'}$ (式中、 $Y^{1''}$ が酸素原子であり、 $W^{5'}$ が直鎖の C_2-C_4 アルキレンである) であり、 W^4 が、単結合、 $-NR^{10}-$ 、メチレン、またはトランスビニレンである上記1~3いずれか記載のヘテロアリール化合物、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

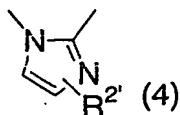
- 15 (8) Ar^1 が、置換されていてもよいフェニレンであり、置換様式として、 W^2 が W^3 の結合位置に対しメタ位またはパラ位である上記1~6いずれか記載のヘテロアリール化合物、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

(9) 環Zが式(3)



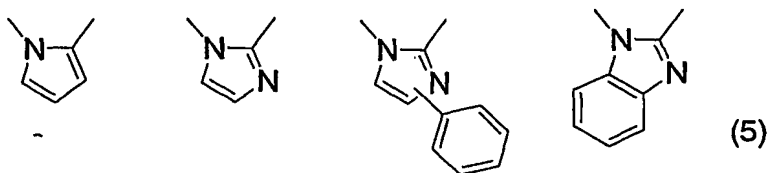
- 20 (式中、 $R^{2'}$ が一つあるいは複数あってもよく、独立して水素原子、メチル、置換されていてもよいフェニル、または置換されていてもよいヘテロアリールである) であり、 R^1 がカルボキシ基、置換されていてもよいアルキルスルホニルカルバモイル基、またはテトラゾリル基であり、 W^1 および W^2 が置換されていてもよいメチレン、またはエチレンであり、 Ar^1 が置換されていてもよいフェニレンであり、 W^3 が直鎖の C_2-C_4 アルキレン、または C_3-C_4 アルケニレンであり、 Ar^2 が置換されていてもよいフェニルである上記1記載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。
- 25

(10) 環Zが式(4)



(式中、 $R^{2'}$ が一つあるいは複数あってもよく、独立して水素原子、メチル、置換されていてもよいフェニル、または置換されていてもよいヘテロアリールである) であり、 R^1 がカルボキシ基、置換されていてもよいアルキルスルホニルカルバモイル基、またはテトラゾリル基であり、 W^1 および W^2 が置換されていてもよいメチレン、またはエチレンであり、 Ar^1 が置換されていてもよいフェニレンであり、 W^3 が直鎖の C_2-C_4 アルキレン、または C_3-C_4 アルケニレンであり、 Ar^2 が置換されていてもよいフェニルである上記1記載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

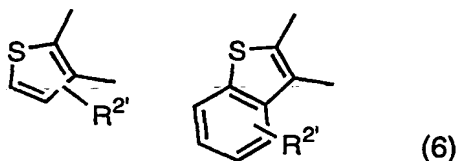
10 (11) 環Zが式(5)



のいずれか一つであり、 R^1 がカルボキシ基であり、 W^1 が置換されていてもよいメチレン、またはエチレンであり、 W^2 がメチレンであり、 Ar^1 がフェニレンであり、 W^3 がプロペニレンまたはプロピレンであり、 Ar^2 が置換されていてもよいフェニルである上記1記載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

15

(12) 環Zが式(6)

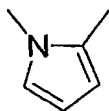


(式中、 $R^{2'}$ が一つあるいは複数あってもよく、独立して水素原子、メチル、置換されていてもよいフェニル、または置換されていてもよいヘテロアリールである) のいずれか一つであり、 R^1 がカルボキシ基であり、 W^1 が置換されていてもよいメチレン、またはエチレンであり、 W^2 がメチレンであり、 Ar^1 がフェニレンであり、 W^3 がプロペニレンまたはプロピレンであり、 Ar^2 が置換されていてもよいフ

20

エニルである上記 1 記載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

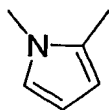
(13) 環Zが式(7)



(7)

- 5 であり、 R^1 がカルボキシ基であり、 W^1 が置換されていてもよいメチレン、 W^2 がメチレンであり、 Ar^1 がフェニレンであり、 W^3 がプロペニレンまたはプロピレンであり、 Ar^2 が置換されていてもよいフェニルである上記 1 記載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

(14) 環Zが式(7)

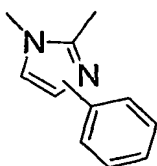
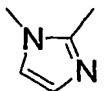


(7)

10

- であり、 R^1 がカルボキシ基であり、 W^1 が炭素数 1 から 3 のアルキル基で置換されていてもよいメチレンであり、 W^2 がメチレンであり、 Ar^1 がフェニレンであり、 W^3 がプロペニレンまたはプロピレンであり、 Ar^2 が炭素数 1 から 3 のアルキル基もしくは炭素数 1 から 3 のアルコキシ基で置換されていてもよいフェニルである
- 15 上記 1 記載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

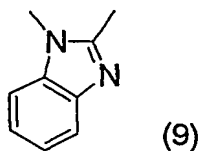
(15) 環Zが式(8)



(8)

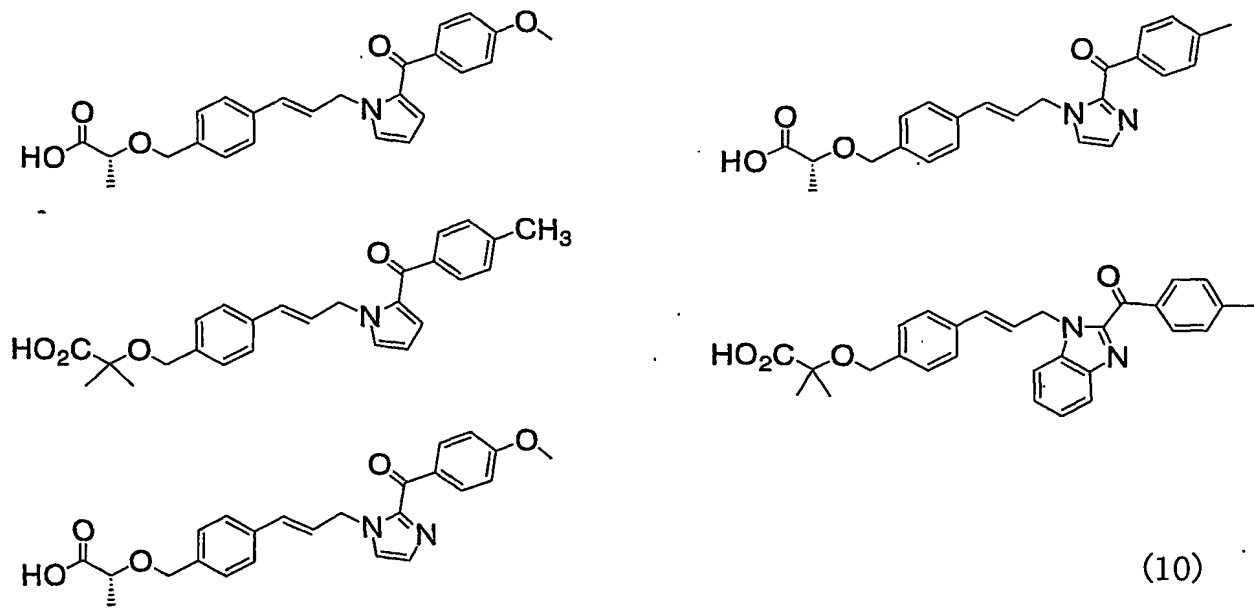
- のいずれか一つであり、 R^1 がカルボキシ基であり、 W^1 が炭素数 1 から 3 のアルキル基で置換されていてもよいメチレンであり、 W^2 がメチレンであり、 Ar^1 がフェニレンであり、 W^3 がプロペニレンまたはプロピレンであり、 Ar^2 が炭素数 1 から 3 のアルキル基もしくは炭素数 1 から 3 のアルコキシ基で置換されていてもよいフェニルである上記 1 記載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。
- 20

(16) 環Zが式(9)



であり、 R^1 がカルボキシ基であり、 W^1 が炭素数1から3のアルキル基で置換されていてもよいメチレンであり、 W^2 がメチレンであり、 Ar^1 がフェニレンであり、
5、 W^3 がプロペニレンであり、 Ar^2 が炭素数1から3のアルキル基もしくは炭素数1から3のアルコキシ基で置換されていてもよいフェニルである上記1記載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

(17) 式(10)で表されるの化合物のうちのいずれかである上記1記載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。



10

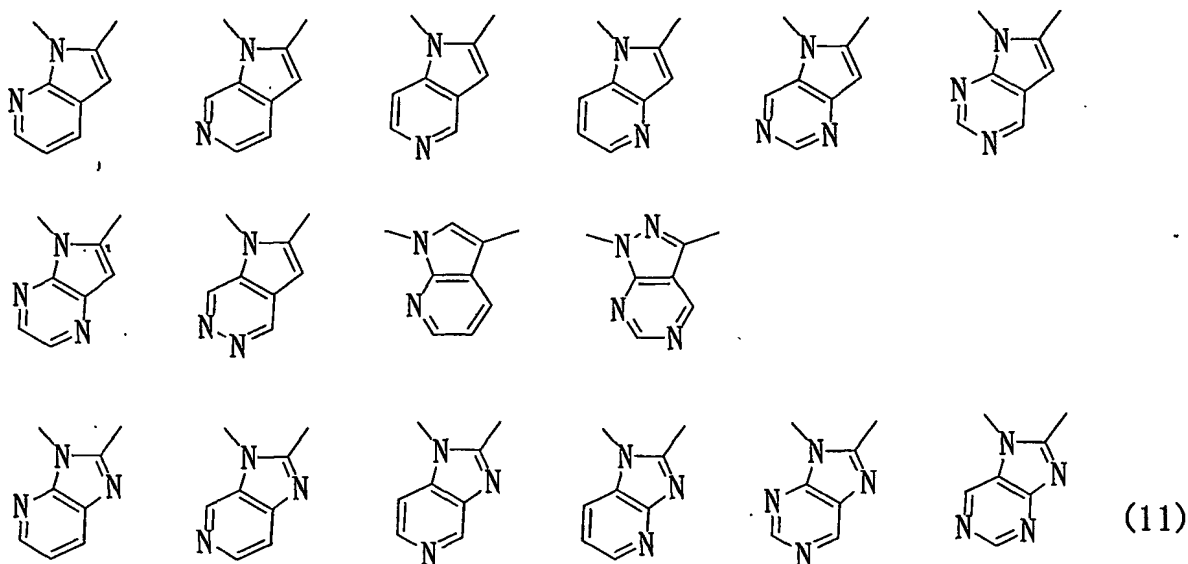
本発明により、インスリン抵抗性を改善し、より安全にコントロールする、糖尿病に対する予防薬、または治療薬として有用な、新規ヘテロアリール誘導体または
15 その塩の提供が可能になった。

発明を実施するための最良の形態

本発明は、以下の新規なヘテロアリール誘導体およびその塩等に関する。

次に本発明に係る式(1)で表されるヘテロアリール誘導体の、該式中の定義につき、以下に具体的に説明する。

環Zにおけるヘテロアリールとしては、例えば、ピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、インドール環、インダゾール環、ベンズイミダゾール環、もしくは式(11)



で表されるものが挙げられ、置換可能な位置に1-3個の置換基を有していてもよい。

ピロール環としては、例えばピロール-1, 2-ジイル、ピロール-1, 3-ジイル、ピロール-3, 4-ジイル等が、ピラゾール環としては、例えばピラゾール-1, 5-ジイル、ピラゾール-1, 4-ジイル、ピラゾール-1, 3-ジイル等が、イミダゾール環としては、例えばイミダゾール-1, 2-ジイル、イミダゾール-1, 5-ジイル、イミダゾール-1, 4-ジイル、イミダゾール-4, 5-ジイル等が、トリアゾール環としては、例えば1, 2, 4-トリアゾール-1, 5-ジイル、1, 2, 4-トリアゾール-1, 3-ジイル、1, 3, 4-トリアゾール-1, 2-ジイル等が、インドール環としては、例えばインドール-1, 2-ジイル、インドール-1, 3-ジイル、インドール-1, 6-ジイル等が、インダゾール環としては、例えばインダゾール-1, 3-ジイル等が、ベンズイミダゾール環としては、例えばベンズイミダゾール-1, 2-ジイル等が挙げられるが、好ましくは、

ピロール-1, 2-ジイル、ピロール-1, 3-ジイル、イミダゾール-1, 2-ジイル、イミダゾール-1, 5-ジイル、1, 2, 4-トリアゾール-1, 5-ジイル、

イル、インドール-1, 2-ジイル、インドール-1, 3-ジイル、ベンズイミダゾール-1, 2-ジイルが挙げられる。

Ar^2 における、「置換されていてもよいアリール」のアリールとしては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられる。好ましくはフェニルが挙げられる。

Ar^2 における、「置換されていてもよいヘテロアリール」のヘテロアリールとしては、例えば、窒素原子、酸素原子、硫黄原子からなる群から任意に選ばれる1から3個のヘテロ原子を含む単環性または二環性のヘテロアリールが挙げられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール等の単環性5員環ヘテロアリール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、トリアジン等の単環性6員環ヘテロアリール、インドール、イソインドール、インドリジン、インダゾール、プリン、4-H-キノリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、ベンズイミダゾール、ベンズチアゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン等の二環性ヘテロアリール等が挙げられ、より好ましくは、チオフェン、フラン、ピロール、ピリジン、インドール、ベンズチアゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェンが挙げられる。

Ar^1 における、「置換されていてもよいアリーレン」のアリーレンとしては、例えば C_6-C_{10} アリーレン基が挙げられ、具体的には1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン、ナフタレン-1, 3-ジイル、ナフタレン-1, 4-ジイル等が挙げられる。好ましくは1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレンが挙げられる。

Ar^1 における、「置換されていてもよいヘテロアリーレン」のヘテロアリーレンとしては、例えば、窒素原子、酸素原子、硫黄原子からなる群から任意に選ばれる1から3個のヘテロ原子を含む単環性または二環性のヘテロアリーレン基が挙げられる。具体的には、ピリジン-ジイル、ピリミジン-ジイル、ピラジン-ジイル、ピリダジン-ジイル、トリアジン-ジイル等の単環性6員環ヘテロアリーレン、チオフェン-ジイル、フラン-ジイル、ピロール-ジイル、イミダゾール-ジイル、ピラゾール-ジイル、チアゾール-ジイル、オキサゾール-ジイル、イソチアゾール-ジイル、イソオキサゾール-ジイル等の単環性5員環ヘテロアリーレン、イン

ドールージイル、イソインドールージイル、インドリジンージイル、インダゾールージイル、プリンージイル、4-H-キノリジンージイル、キノリンージイル、イソキノリンージイル、フタラジンージイル、ナフチリジンージイル、キノキサリンージイル、キナゾリンージイル、ベンズイミダゾールージイル、ベンズチアゾールージイル、ベンズオキサゾールージイル、ベンゾフランージイル、ベンゾチオフェンージイル等の二環性ヘテロアリーレン等が挙げられ、より好ましくは、ピリジンージイル、チオフェンージイル、ピロールージイル、フランージイル、インドールージイルが挙げられる。

A_r²における「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、A_r¹における「置換されていてもよいアリーレン」、「置換されていてもよいヘテロアリーレン」の置換基の数としては、それぞれ置換可能な位置に1～5個、好ましくは1～3個の置換基を有してもよい。該置換基としては、例えば置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、置換されていてもよい非芳香族複素環、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール、アルキルスルホニル、シアノ、ニトロ、アルキル置換されていてもよいカルバモイル基が挙げられる。

「置換されていてもよい低級アルキル」の低級アルキルとしては、例えば、直鎖状、分枝状、または環状構造を含むC₁～C₈アルキルが挙げられ、具体的には、直鎖状、または分枝状のアルキルとしては、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-ブチル、t-ブチルが挙げられる。環状構造を含むアルキルとしては、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル等が挙げられる。好ましくは、メチル、エチル、2-プロピル、シクロプロピルが挙げられる。

該「置換されていてもよい低級アルキル」における置換基としては、水酸基、オキソ、アミノ、C₁～C₈モノアルキルアミノ（例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等）、C₂～C₁₂ジアルキルアミノ（例えばジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、C₁～C₈アルコキシ（例えばメトキシ、エトキ

シ、1-プロピルオキシ、2-プロピルオキシ等)、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素等)、 C_1-C_8 ハロアルコキシ(例えばトリフルオロメトキシ等)、非芳香族複素環(例えばモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、4-メチル-1-ピペラジノ等)、アリール(例えばフェニル、1-ナフチル等)、またはヘテロアリール(例えばピリジル、チエニル、フラニル等)が挙げられ、好ましくはメチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メトキシ、エトキシ、2-プロピルオキシ、フッ素、塩素、トリフルオロメトキシ、モルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、フェニル、ピリジルが挙げられる。

「低級アルケニル」としては、直鎖状、分枝状、または環状構造を含む C_2-C_8 アルケニルが挙げられ、例えばビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル等が挙げられ、好ましくはビニル、2-プロペニルが挙げられる。

「アリール、置換アリール」のアリールとしては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられ、好ましくはフェニルが挙げられる。

「ヘテロアリール、置換ヘテロアリール」のヘテロアリールとしては、 Ar^2 におけるヘテロアリールと同様であり、好ましくはチオフェン、フラン、ピロール、ピリジン等が挙げられる。

「置換されていてもよい非芳香族複素環」の非芳香族複素環としては、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有する炭素数2~6のものが挙げられ、例えばモルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、4-メチル-1-ピペラジノ等が挙げられ、好ましくはモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノが挙げられる。

該「置換アリール、置換ヘテロアリール、置換されていてもよい非芳香族複素環」における置換基としては、 C_1-C_8 アルキル(例えば、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-ブチル、t-ブチル等)、 C_1-C_8 アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、1-プロピルオキシ、2-プロピルオキシ等)、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素等)、 C_1-C_8 ハロアルコキシ(例えばトリフルオロメトキシ等)、 C_1-C_8 ハロアルキル(トリフルオロメチル等)が挙げられ、好ましくは、メチル、エチル、2-プロピル、メトキシ、エトキシ、フッ素、塩素、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルが挙げられる。

ハロゲン原子の例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられ、好ましくはフッ素、塩素が挙げられる。

「置換されていてもよいアミノ」としては、アミノ、 C_1-C_8 アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル等）、 C_1-C_8 アシル（例えばアセチル、プロピオニル等）、アリール（例えば、フェニル等）、またはヘテロアリールでモノまたはジ置換されていてもよいアミノが挙げられる。好ましくは、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、アセチルアミノ、ペンゾイルアミノ、フェニルアミノ等が挙げられる。

「置換されていてもよいアシル」のアシルとしては、ホルミルその他、 C_1-C_8 アルキル（例えば、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-ブチル、t-ブチル等）、アリール（例えば、フェニル等）、またはヘテロアリール（例えばチエニル、ピリジル等）とカルボニル基が結合した基が挙げられる。アシルとして好ましくは、アセチル、プロピオニル、シクロブタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、ペンゾイル等が挙げられる。

15 該アシルは置換可能な位置に1-3個の置換基を有していてもよく、この場合の置換基としては、 C_1-C_3 の直鎖または分枝状アルキル（好ましくはメチル、エチル、2-プロピル等）、 C_1-C_3 の直鎖または分枝状アルコキシ（好ましくは、メトキシ、エトキシ、2-プロポキシ等）、ハロゲン（好ましくはフッ素、塩素）、ヒドロキシ、アミノ等が挙げられる。

20 「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、または置換されていてもよいアシルオキシ等が挙げられる。

「置換されていてもよいアルコキシ」のアルコキシとしては、 C_1-C_8 アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、2-プロポキシ、シクロペンチルオキシ等）が挙げられ、好ましくは、メトキシ、エトキシ、2-プロピルオキシが挙げられる。また、隣接してアルキル、アルコキシがある場合は、隣接基と置換基を有する環を形成しても良く、具体的には、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、2-メチルーメチレンジオキシ、2-メチルーエチレンジオキシ、1-オキシ-2-エチレン、1-オキシ-2-プロピレン等が挙げられ、好ましくは、メチレンジオキシ、エチレンジオキシが挙げられる。

「置換されていてもよいアラルキルオキシ」のアラルキルオキシとしては、例えばフェニルー (C_1-C_4 アルキル) オキシが挙げられ、好ましくはベンジルオキシ、フェネチルオキシが挙げられる。

「置換されていてもよいアリールオキシ」のアリールオキシとしては、例えばフェニルオキシ、1-ナフチルオキシ等が挙げられ、好ましくはフェニルオキシが挙げられる。

「置換されていてもよいアシルオキシ」のアシルオキシとしては、例えばアセチルオキシ、プロピオニルオキシ等が挙げられる。

前記「置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、または置換されていてもよいアシルオキシ」の置換基としては、例えばハロゲン（好ましくはフッ素、塩素）、 C_1-C_3 の直鎖または分枝状アルコキシ（好ましくは、メトキシ、エトキシ、2-プロポキシ）、 C_1-C_3 の直鎖または分枝状アルキル（好ましくはメチル、エチル、2-プロピル等）、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。

「置換されていてもよいチオール」としては、チオール、アルキルチオ、アラルキルチオ、アリールチオ、またはヘテロアリールチオ等が挙げられる。

アルキルチオとしては、例えばメチルチオ、エチルチオ、2-プロピルチオ、またはシクロペンチルチオ等が挙げられ、好ましくはメチルチオ、エチルチオが挙げられる。

アラルキルチオとしては、例えばフェニルー (C_1-C_8 アルキル) チオが挙げられ、好ましくはベンジルチオ、フェネチルチオが挙げられる。

アリールチオとしては、例えばフェニルチオ、1-ナフチルチオ等が挙げられ、好ましくはフェニルチオが挙げられる。

ヘテロアリールチオとしては、好ましくはピリジルチオ、イミダゾリルチオ等が挙げられる。

アルキルスルホニルとしては、直鎖または分枝の C_1-C_8 アルキルスルホニルが挙げられ、好ましくはメタンスルホニル、エタンスルホニル、2-プロピルスルホニル等が挙げられる。

「アルキル置換されていてもよいカルバモイル基」としては、例えばカルバモイル、直鎖もしくは分枝鎖の C_1-C_6 モノアルキルアミノカルボニル、または直鎖もし

くは分枝鎖の C_2-C_{12} ジアルキルアミノカルボニルが挙げられる。直鎖または分枝鎖の C_1-C_6 アルキルアミノカルボニルとしては、好ましくは、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、2-プロピルアミノカルボニルが挙げられる。直鎖または分枝鎖の C_2-C_{12} ジアルキルアミノカルボニルとしては、例えば、同一または異なるアルキルで置換されたカルバモイルが挙げられ、好ましくは、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、エチルメチルアミノカルボニル、メチルプロピルアミノカルボニル、ジシクロヘキシルアミノカルボニルが挙げられる。

10 W^4 および W^6 における、低級アルキレンとしては、例えば、直鎖状、または分枝状の C_1-C_{10} アルキレンもしくは環状構造を含む C_3-C_{10} アルキレンが挙げられ、好ましくは直鎖状、または分枝状の C_1-C_4 アルキレンもしくは環状構造を含む C_3-C_4 アルキレンが挙げられる。直鎖状、または分枝状の C_1-C_4 アルキレンとしてはメチレン、エチレン、トリメチレン、1-メチルメチレン、1-エチルメチレン、1-プロピルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1-エチルエチレン等が挙げられ、好ましくはメチレン、エチレンが挙げられる。環状構造を含む C_3-C_4 アルキレンとしては、式 (12)

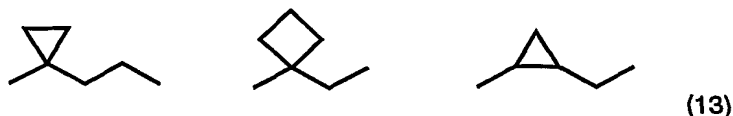


で表されるアルキレンが挙げられる。

20 W^4 における、低級アルケニレンとしては、例えば、 C_2-C_8 アルケニレンが挙げられ、好ましくは C_2-C_4 アルケニレンが挙げられる。 C_2-C_4 アルケニレンとしては、例えば直鎖状、または分枝状の C_2-C_4 アルケニレンが挙げられ、具体的にはシスまたはトランス-ビニレン、シスまたはトランス-1-プロペニレン、シスまたはトランス-2-プロペニレン、シスまたはトランス-1-ブテニレン、シスまたはトランス-2-ブテニレン、トランス-1-メチル-ビニレン、トランス-1-エチル-ビニレン、トランス-1-メチル-1-プロペニレン、トランス-2-メチル-1-プロペニレン等が挙げられ、好ましくはシスまたはトランス-ビニレンが挙げられる。

W^3 および W^5 における低級アルキレンとしては、例えば、直鎖状、または分枝状の C_1-C_{10} アルキレンもしくは環状構造を含む C_3-C_{10} アルキレンが挙げられ、好ま

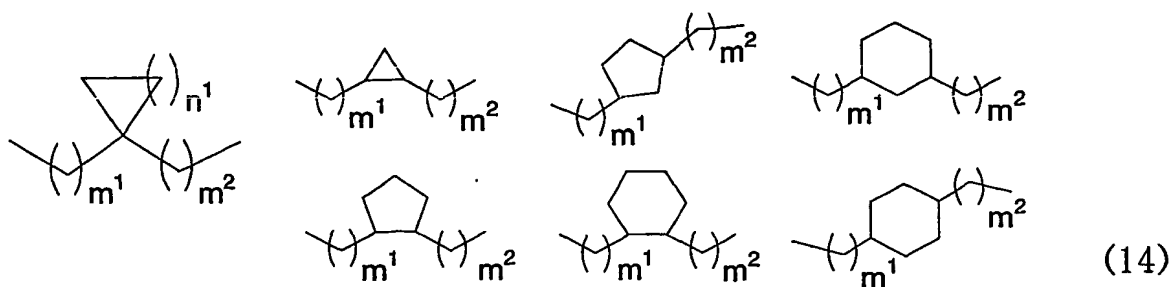
しくは、直鎖状、または分枝状の C_1-C_5 アルキレンもしくは環状構造を含む C_3-C_5 アルキレンが挙げられる。直鎖状、または分枝状の C_1-C_5 アルキレンとしてはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、1-メチル-エチレン、1, 1-ジメチル-エチレン、1-メチル-プロピレン、1, 1-ジメチル-プロピレン等が、環状構造を含む C_3-C_5 アルキレンとしては、式(13)



で表されるアルキレンが挙げられ、より好ましくはエチレン、トリメチレン、テトラメチレンが挙げられる。

W^3 、 W^5 における、低級アルケニレンとしては、 C_2-C_8 アルケニレンが挙げられ、好ましくは C_2-C_5 アルケニレンが挙げられる。 C_2-C_5 アルケニレンとしては、例えば直鎖状、または分枝状の C_2-C_5 アルケニレンが挙げられ、具体的にはシスまたはトランス-ビニレン、シスまたはトランス-1-プロペニレン、シスまたはトランス-2-プロペニレン、シスまたはトランス-1-ブテニレン、シスまたはトランス-2-ブテニレン、シスまたはトランス-3-ブテニレン、シスまたはトランス-1-メチル-2-プロペニレン、シスまたはトランス-3-メチル-2-プロペニレン、シスまたはトランス-2-メチル-2-プロペニレン、シスまたはトランス-1-メチル-2-プロペニレン等が挙げられ、より好ましくは、トランス-1-プロペニレン、トランス-1-ブテニレンが挙げられる。

W^1 および W^2 において、「置換されていてもよい低級アルキレン」における低級アルキレンとしては、直鎖の C_1-C_{10} アルキレンもしくは環状構造を含む C_3-C_{10} アルキレンが挙げられ、好ましくは直鎖の C_1-C_4 アルキレンもしくは環状構造を含む C_3-C_8 アルキレンが挙げられる。直鎖の C_1-C_4 アルキレンとしてはメチレン、エチレン、トリメチレン等が挙げられ、より好ましくはメチレン、エチレンが挙げられる。環状構造を含む C_3-C_8 アルキレンとしては、式(14)



(式中、 m^1 、 m^2 は0から2の整数を表し、 n^1 は1から4の整数を表す)
で表されるアルキレン等が挙げられる。

5 W^1 および W^2 における、「置換されていてもよい低級アルキレン」の置換基としては、例えば置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいチオール、または置換されていてもよいヒドロキシ基等が挙げられ、さらにオキソ等が挙げられる。但し、オキソが置換する場合、安息香酸エステルは含まないものとする。該置換基の数は、置換可能な位置に1～5個、好ましくは1～2個の置換基を有してもよい。

10 該「置換されていてもよい低級アルキル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアシル、「置換されていてもよいヒドロキシ基」および「置換されていてもよいチオール」については、 Ar^2 における「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、 Ar^1 における「置換されていてもよいアリーレン」、または「置換されていてもよいヘテロアリーレン」の置換基として定義されたものと同様である。

15 W^1 および W^2 における、「置換されていてもよい低級アルキレン」の置換基として好ましくは、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ベンジル、フェネチル、ピリジルメチル、トリフルオロメチル、フェニル、ピロール、チオフェン、ピリジン、フッ素、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、アセチル、ベンゾイル、メチルチオ、エチルチオ、メトキシ、エトキシ、1-プロピルオキシ、2-プロピルオキシ、オキソ等が挙げられる。

25 R^1 におけるアルコキシカルボニルとしては、例えば直鎖または分枝鎖の C_1-C_8 。

アルコキシを有する、具体的にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、2-メチル-プロポキシ、ブトキシ、2-メチル-2-プロポキシ等を有するカルボニルが挙げられ、好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニルが挙げられる。

- 5 R¹における置換されていてもよいカルバモイルとしては、例えば直鎖または分枝鎖のC₁-C₈アルキルアミノカルボニルもしくは直鎖または分枝鎖のC₂-C₁₂ジアルキルアミノカルボニルが挙げられる。直鎖または分枝鎖のC₁-C₈アルキルアミノカルボニルとしては、具体的にはメチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、2-プロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル等が挙げられ、好ましくは、直鎖または分枝鎖のC₁-C₄アルキルアミノカルボニルが挙げられる。直鎖または分枝鎖のC₂-C₁₂ジアルキルアミノカルボニルとしては、例えば、同一または異なるアルキルで置換されたカルバモイルが挙げられ、具体的にはジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジプロピルアミノカルボニル、ジイソプロピルアミノカルボニル、ジブチルアミノカルボニル、エチルメチルアミノカルボニル、メチルプロピルアミノカルボニル、ブチルメチルアミノカルボニル、エチルブチルアミノカルボニル、ジシクロヘキシルアミノカルボニル等が挙げられ、好ましくは、直鎖または分枝鎖のC₂-C₈ジアルキルアミノカルボニルが挙げられる。
- 10
15

- R¹における置換されていてもよい環状アミノカルボニルとしては、例えば、環構
20 成原子として酸素原子、硫黄原子、または窒素原子を含んでいてもよい5~7員環状のアミノを有し、この環状アミノはさらにC₁-C₈アルキル、水酸基等で置換されていてもよい、具体的にはピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、4-ヒドロキシピペリジノ等が挙げられ、好ましくは、ピロリジノ、モルホリノ、4-ヒドロキシピペリジノ、4-メチルピペラジニルが挙げられる。
- 25

- R¹における置換されていてもよいアルキルスルホニルカルバモイルとしては、例えば置換されていてもよい直鎖または分枝鎖のC₁-C₈アルキルスルホニルを有する、具体的には、メタンスルホニル、エタンスルホニル、1-プロパンスルホニル、2-プロパンスルホニル、ブタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、フェニルメチルスルホニル、ピリジルメチルスルホニル等が挙げられ、好ましくは、
- 30

メタンスルホニル、エタンスルホニル、2-プロパンスルホニルが挙げられる。

R¹における置換されていてもよいアリールスルホニルカルバモイルとしては、例えば、ベンゼンスルホニル、4-メチルベンゼンスルホニル、4-クロロベンゼンスルホニル、4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル、3-メチルベンゼンスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等が挙げられ、好ましくはベンゼンスルホニルが挙げられる。

R¹⁰における「置換されていてもよい低級アルキル」の低級アルキルとしては、直鎖のC₁-C₁₀アルキルもしくは環状構造を含むC₃-C₁₀アルキル等が挙げられ、好ましくは、直鎖のC₁-C₅アルキルもしくは環状構造を含むC₃-C₅アルキルが挙げられ、具体的にはメチル、エチル、2-プロピル等が挙げられる。

該「R¹⁰における、置換されていてもよいC₁-C₈アルキル」の置換基としては、例えば、ハロゲン、C₁-C₃の直鎖または分枝状アルコキシ、C₁-C₃の直鎖または分枝状アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フェニル、ピリジル等が挙げられ、好ましくは、フッ素、塩素、メトキシ、エトキシ、2-プロポシ、メチル、エチル、2-プロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フェニル、ピリジルが挙げられる。

R²におけるハロゲン原子としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられ、好ましくはフッ素、塩素が挙げられる。

R²における「置換されていてもよいアルキル」のアルキルとしては、例えば、C₁-C₈の直鎖、分枝状または環状構造を含むアルキルが挙げられ、好ましくはメチル、エチル、2-プロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル等が挙げられる。

R²における「置換されていてもよいアリール」のアリールとしては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられ、好ましくはフェニルが挙げられる。

R²における「置換されていてもよいヘテロアリール」のヘテロアリールとしては、前記「Ar²における、置換されていてもよいヘテロアリールのヘテロアリール」として定義したものと同様であり、好ましくは、チオフェン、フラン、ピロール、ピリジン等が挙げられる。

R²における置換されていてもよいチオールとしては、前記「Ar²におけるアリー

ルまたはヘテロアリールの置換基」として定義したものと同様であり、好ましくは、メチルチオ、エチルチオ、2-プロピルチオ、ベンジルチオ、フェニルチオ、ピリジルチオ、イミダゾリルチオ等が挙げられる。

5 R^2 における、「置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール」の置換基としては、例えばハロゲン、 C_1 – C_3 の直鎖または分枝状アルコキシ、 C_1 – C_3 の直鎖または分枝状アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ等が挙げられ、好ましくは、フッ素、塩素、メトキシ、エトキシ、2-プロポキシ、メチル、エチル、2-プロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。

10 R^3 における、ハロゲン原子、「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいチオール」としては、 R^3 において定義されたものと同様である。

R^3 における、「置換されていてもよいヒドロキシ、置換されていてもよい非芳香族複素環、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアシル、またはアルキルスルホニル」としては、前記「 R^2 におけるアリールまたはヘテロアリールの置換基」として定義したものと同様であり、好ましくは、メトキシ、エトキシ、2-プロポキシ、トリフルオロメトキシ、メタンスルホニル等が挙げられる。

式(7)で表されるヘテロアリールの置換基としては、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいチオール、置換されていてもよいヒドロキシ、置換されていてもよい非芳香族複素環、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいアシル、またはアルキルスルホニルを表す。好ましくは、それぞれの置換基について R^3 において例示されたものと同様のものが挙げられる。

プロドラッグとしては、生体内で化学的または生化学的に加水分解されて本発明の化合物を再生するものを言う。例えば、本発明ヘテロアリール化合物がカルボキシルを有する場合には、そのカルボキシルが適当なエステルに変換された化合物が挙げられる。このエステルの具体例としては、メチルエステル、エチルエステル、1-プロピルエステル、2-プロピルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、アセチルオキシメチルエステル、シクロヘキシルアセチルオキシメチルエステル、1-メチルシクロヘキシルカルボニルオキシメチルエステル、エチルオキシカル

ボニルオキシ-1-エチルエステル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-1-エチルエステル等が挙げられる。

薬学上許容される塩としては、本発明のヘテロアリール化合物またはその薬学上許容される塩が酸性基を有する場合は、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、亜鉛塩等の無機金属塩、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、トリヒドロキシメチルアミノメタン、アミノ酸等有機塩基塩等が挙げられる。本発明のヘテロアリール化合物またはその薬学上許容される塩が塩基性基を有する場合は、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等の無機酸塩、および酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

本発明には、式(1)のヘテロアリール化合物のプロドラッグも含まれる。また、本発明には、式(1)のヘテロアリール化合物もしくはプロドラッグ、またはそれらの薬学上許容される塩の水和物、エタノール溶媒和物等の溶媒和物も含まれる。

本発明のヘテロアリール化合物は、例えば以下に詳述する製造法、もしくはこれらに準ずる方法によって製造することができる。

なお、原料化合物として用いられる化合物は、それぞれ塩として用いてもよい。

本発明のヘテロアリール化合物のヘテロアリール部分は、自体公知の方法、例えば
5 The Chemistry of Heterocyclic Compounds (例えば、ピロール誘導体: vol. 48 part 1, part 2; ピラゾール誘導体: vol. 22; イミダゾール誘導体: vol. 6 part 1; トリアゾール誘導体: vol. 6 part 1; インドール誘導体: vol. 25 part II, part III, part 4; インダゾール誘導体: vol. 2
10 2; ベンズイミダゾール誘導体: vol. 40 part 1, part 2等が挙げられる)、Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) (例えば、ピロール誘導体: Hetarene I, TEIL 1, E 6 a, p 556-798; ピラゾール誘導体: Hetarene II, TEIL 2, E 8 b, p 399-710; イミダゾール誘導体: Hetarene III, TEIL 3, E 8 c, p 1-215; トリアゾール誘導体: Hetarene II, TEIL 2, E 7 b, p 286-686; インドール誘導体: Hetarene I, TEIL 2 a, E 6 b 1, p 546-848, E 6 b 2, p 849-1336; インダゾール誘導体: Hetarene III, TEIL 2, E 8 b, p 764-856; ベンズイミダゾール誘導体: Hetarene III, TEIL 3, E 8 c, p 216-391等が挙げられる)、Comprehensive Heterocyclic Chemistry (例えば、
20 ピロール誘導体、インドール誘導体: vol. 4; ピラゾール誘導体、インダゾール誘導体: vol. 5; イミダゾール誘導体、ベンズイミダゾール誘導体: vol. 5; トリアゾール誘導体: vol. 5; チオフェン誘導体: vol. 5
25 ; ベンゾチオフェン誘導体: vol. 6等などが挙げられる)、Comprehensive Heterocyclic Chemistry II (例えば、ピロール誘導体、インドール誘導体: vol. 2; ピラゾール誘導体、インダゾール誘導体: vol. 3; イミダゾール誘導体、ベンズイミダゾール誘導体: vol. 3; トリアゾール誘導体: vol. 4等が挙げられる)、ヘテロ環化合物の化学 (講談社、1988年発行)、新実験化学講座14巻 [IV] (丸善、1977発行)、WO
30 02/085851、WO 02/10131-A1、WO 03/91211

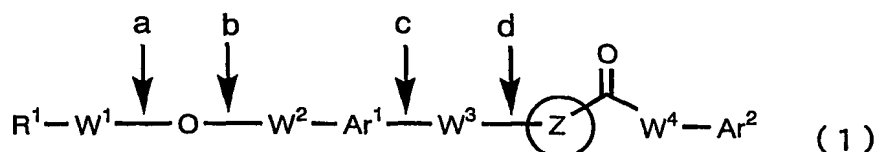
—A1、WO 04/048341等に記載されている方法あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。

なお、これらの反応は単なる例示であり、有機合成に習熟している者の知識に基づき、適宜、他の方法で製造することもできる。

- 5 以降の各反応において、必要に応じて、官能基を保護することができる。保護基およびその保護、脱保護の技術はT. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York (1999)に詳しく述べられている。

10

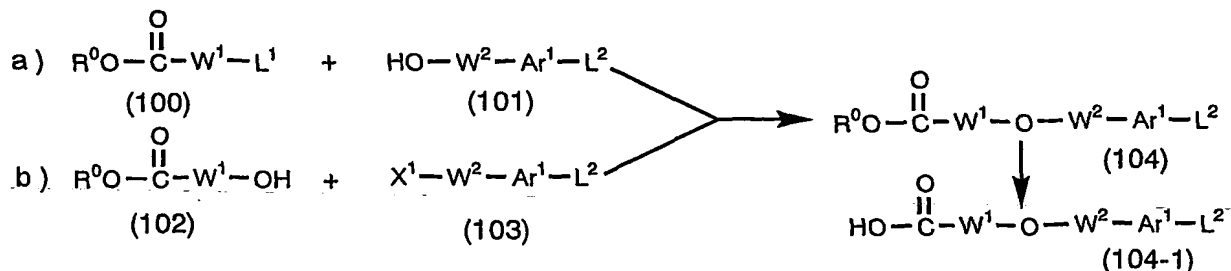
製造法 (1)



15

式 (1) のヘテロアリール誘導体は、a-dの部分でそれぞれ結合を形成することで、製造することができる。a-d部分の結合形成方法は、製造法 (1-1) - 製造法 (1-3) のように例示することができる。a-d部分の結合形成の順番については、適宜変更することができる。また各製造法における出発物質は、公知の原料からa-d部分の結合形成方法を組み合わせることで製造することができる。

製造法 (1-1) a、b部分の合成



20

(式中、R⁰ は、メチル、エチル、t-ブチル等のアルキルを表し、L¹、L² はそれぞれ独立して、塩素、臭素、ヨウ素、X¹ は塩素、臭素、ヨウ素、トリフレート等の脱離基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

- 25 化合物 (100)、化合物 (101)、化合物 (102)、および化合物 (103) は、例えば、新実験化学講座14巻 (丸善、1977年発行)、実験化学講座19～

26 巻 (丸善、1992 年発行)、精密有機合成 (南江堂、1983 年発行)、ペプチド合成の基礎と実験 (丸善、1985 年発行)、Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. 1-9 (John Wiley & Sons)、Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 1-9 (1991、Pergamon Press)、Comprehensive Organic Transformations (1989、VCH Publishers) 等に記載されている方法あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。

化合物 (104) は、化合物 (100) と化合物 (101)、あるいは化合物 (102) と化合物 (103) から不活性溶媒中、塩基存在下、反応させることで製造することができる。すなわち、実験化学講座 20 巻 (丸善、1992 年発行)、J. Org. Chem, 56, 1321 (1991)、Heterocycles, 31, 1745 (1990) 等記載の O-アルキル化反応あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。

不活性溶媒としては、例えばエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジメチルスルフォキシド、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は、2 種類以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等の金属ヒドリド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム等の金属炭酸塩、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン等のアルキルアミン類、ナトリウムメトキシド、カリウム t-ブトキシド等の金属アルコキシドが挙げられる。

反応温度は、約 -20℃ から溶媒の沸点付近の範囲から選択され、好ましくは約 0℃ から溶媒の沸点付近の範囲が挙げられる。

化合物 (104-1) は、化合物 (104) から通常の脱保護の技術を用いることで製造することができる。例えば、酸または塩基存在下、加水分解反応によって得られる。

酸としては、例えば塩酸、硫酸、酢酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、メタン磺酸等が挙げられる。

溶媒としては、例えばエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトン、ジメチルスルフォキシド、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられ、1種類以上の溶媒と水を適宜の割合で混合して用いてよく、また無溶媒で行ってもよい。

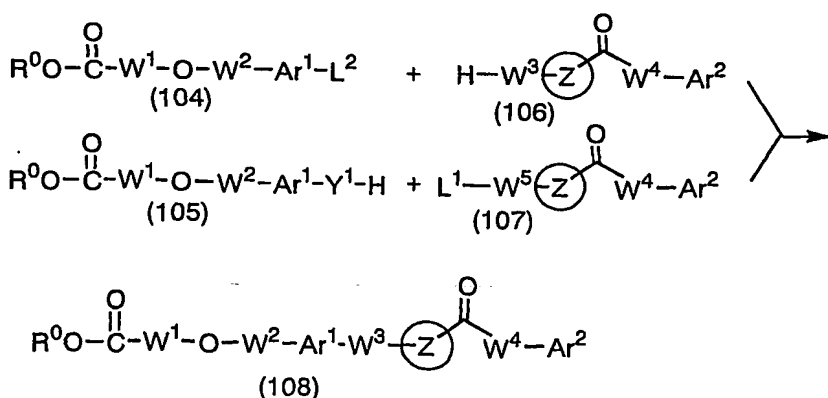
反応温度は、約-20℃から溶媒の沸点付近の範囲から選択され、好ましくは約-10℃から溶媒の沸点付近の範囲が挙げられる。

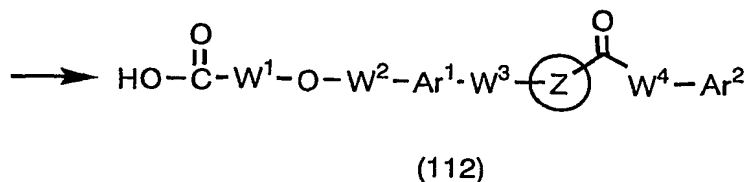
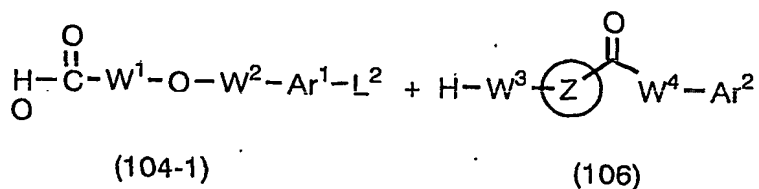
塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の水酸化アルカリ金属、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の金属炭酸塩等が挙げられ、含水溶媒中で行われる。

含水溶媒としては、例えばエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトン、ジメチルスルフォキシド、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒等から選ばれる1種類以上の溶媒と適宜の割合の水との混合溶媒が用いられる。

反応温度は、約-20℃から溶媒の沸点付近の範囲から選択され、好ましくは約-10℃から溶媒の沸点付近の範囲が挙げられる。

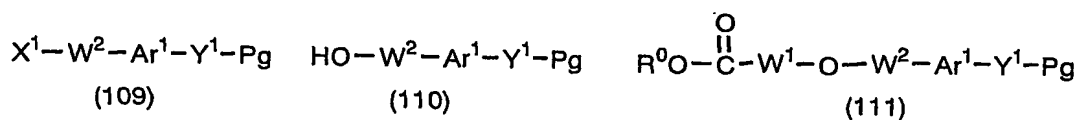
製造法(1-2) c部分、d部分の合成





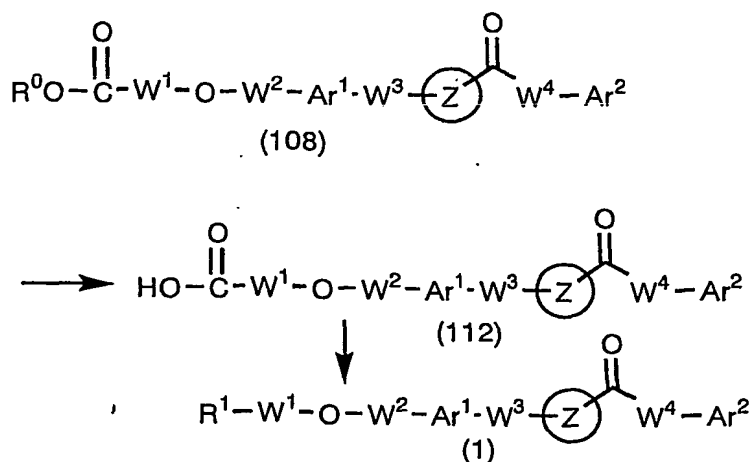
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)

c 部分の結合形成方法、d 部分の結合形成方法、および化合物 (106)、(107) の製造方法については、例えば、WO 02/085851、WO 02/10131-A1、WO 03/91211-A1、WO 04/048341、Organic Letters, 4, 973 (2002)、Tetrahedron Letters, 40, 2657 (1997)、Chemical Communication, 188 (2004) に記載の方法、あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。



(式中、Pgは保護基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

化合物(109)、および化合物(110)は、例えば、新実験化学講座14巻(丸善、1977年発行)、実験化学講座19~26巻(丸善、1992年発行)、精密有機合成(南江堂、1983年発行)、Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. 1-9 (John Wiley & Sons)等に記載されている方法、あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。



(式中、 R^1 は、前記の定義のうちアルコキシカルボニル基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよい環状アミノカルボニル基、置換されてもよいアルキルスルホニルカルバモイル基、置換されてもよいアリールスルホニルカルバモイル基、またはテトラゾリル基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

化合物(112)は、化合物(108)から通常の脱保護の技術を用いることで製造することができる。例えば、酸または塩基存在下、加水分解反応によって得られる。

酸としては、例えば塩酸、硫酸、酢酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、メタン

スルホン酸等が挙げられる。

溶媒としては、例えばエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトン、ジメチルスルフォキシド、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられ、1種類以上の溶媒と水を適宜の割合で混合して用いてよく、また無溶媒で行ってもよい。

反応温度は、約 -20°C から溶媒の沸点付近の範囲から選択され、好ましくは約 -10°C から溶媒の沸点付近の範囲が挙げられる。

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の水酸化アルカリ金属、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の金属炭酸塩等が挙げられ、含水溶媒中で行われる。

含水溶媒としては、例えばエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトン、ジメチルスルフォキシド、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒等から選

ばれる1種類以上の溶媒と適宜の割合の水との混合溶媒が用いられる。

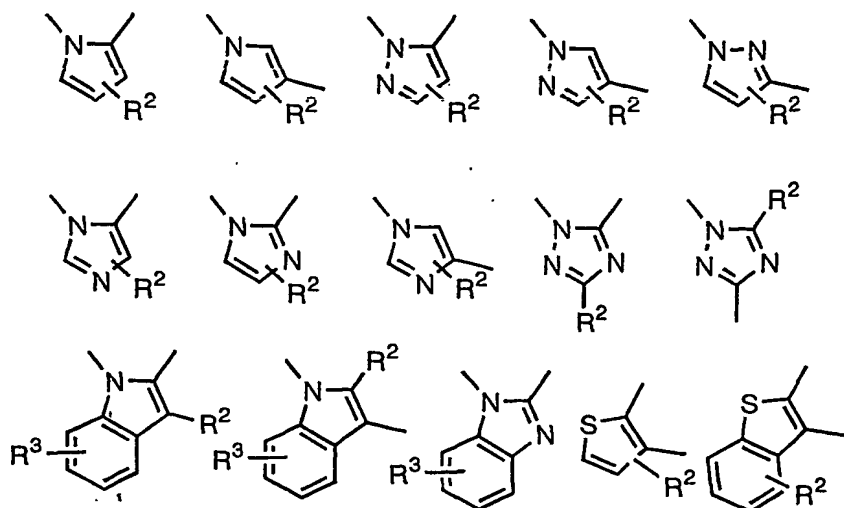
反応温度は、約 -20°C から溶媒の沸点付近の範囲から選択され、好ましくは約 -10°C から溶媒の沸点付近の範囲が挙げられる。

化合物(1)は、化合物(112)から自体公知の方法、例えば新実験化学講座
5 14巻(丸善、1977年発行)、実験化学講座19~26巻(丸善、1992年発行)、精密有機合成(南江堂、1983年発行)、ペプチド合成の基礎と実験(丸善、1985年発行)、Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. 1-9 (John Wiley & Sons)、Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 1-9 (1991、Pergamon Press)、Comprehensive Organic Transformations (1989、VCH Publishers)、J. Org. Chem., 56, 2395 (1991)、Org. Synth. 3, 646 (1955)、Org. Synth. 29, 75 (1949)、Org. Synth. 50, 18 (1970)、Org. Synth. 50, 52 (1970)、J. Org. Chem., 64, 2322 (1999)、Tetrahedron Lett., 41, 6981 (2000)、Org. Lett., 2, 2789 (2000)、Org. Lett., 3, 193 (2001)、J. Org. Chem., 57, 5285 (1992)、J. Org. Chem., 66, 7945 (2001)等に記載されている方法あるいはそれに準じた方法
10 によって製造することができる。

本反応は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ から、アルコキシカルボニル基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよい環状アミノカルボニル基、置換されてもよいアルキルスルホニルカルバモイル基、置換されてもよいアリールスルホニルカルバモイル基、テトラゾリル基への変換反応、または $-\text{CO}_2\text{H}$ からシアノ基への変換反応、シア
25 ノ基からテトラゾリル基への変換反応を表す。

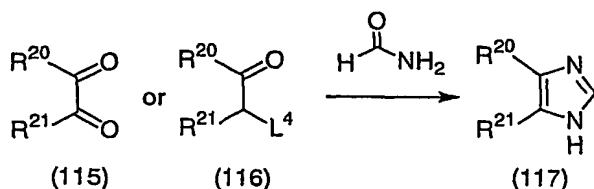
製造法(2) 環Zの構築方法

製造法(2-1)



環 Z 上に置換基 R² があり環を構築する必要がある場合、例えば前記の Comprehensive Heterocyclic Chemistry (例えば、
 5 ピロール誘導体、インドール誘導体：vol. 4；ピラゾール誘導体、インダゾール誘導体：vol. 5；イミダゾール誘導体、ベンズイミダゾール誘導体：vol. 5；
 トリアゾール誘導体：vol. 5；チオフェン誘導体：vol. 5；ベンゾチオフェン誘導体：vol. 6 等などが挙げられる)、Comprehensive Heterocyclic Chemistry II (例えば、ピロール誘導体、インドール誘導体：vol. 2；
 10 ピラゾール誘導体、インダゾール誘導体：vol. 3；イミダゾール誘導体、ベンズイミダゾール誘導体：vol. 3；トリアゾール誘導体：vol. 4 等が挙げられる) 等に記載の方法、あるいはそれに準じる方法によって製造することができる。

例えば環 Z がイミダゾールの場合、化合物 (117) は、例えば化合物 (115)
 15)、あるいは化合物 (116) をホルムアミドと 150～200℃ にて加熱することにより製造することができる。

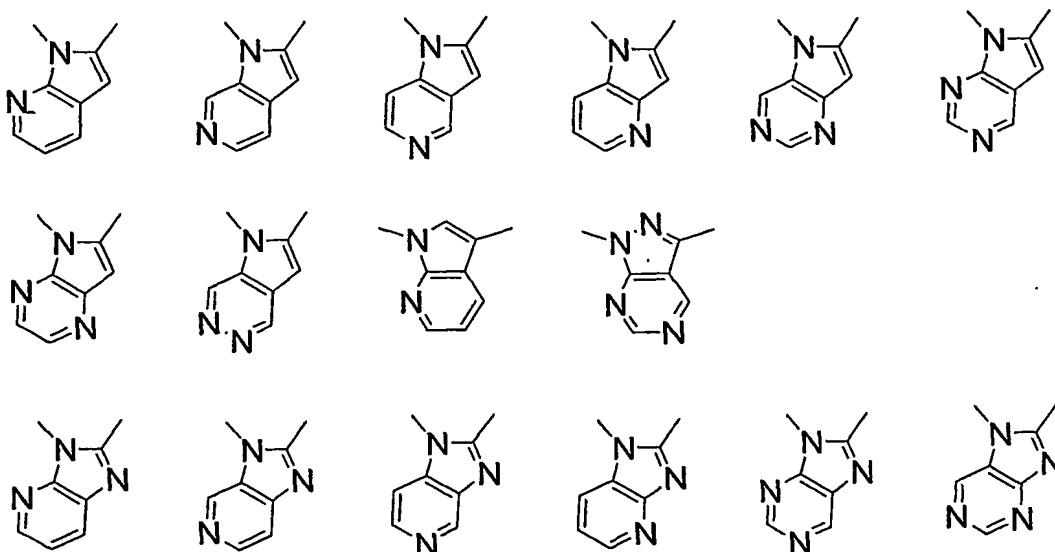


(式中、R²⁰、R²¹ は独立して水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、または置換さ

れてもよいチオールを表し、 L^4 は水酸基、アミノ、臭素、塩素等を表す)

また環Z上の置換基として、 R^2 または R^3 に臭素またはヨウ素が存在する場合、アリールボロン酸、またはヘテロアリールボロン酸とのSuzukiカップリング反応 (J. Organomet. Chem, 576, 147 (1999)、J. Am. Chem. Soc, 122, 4020 (2000)、J. Am. Chem. Soc, 124, 6343 (2002) 等記載の方法、またはそれに準じた方法によって製造できる)、アリールスズ化合物、またはヘテロアリールスズ化合物とのStilleカップリング反応 (Angew. Chem. Int. Ed. Engl, 25, 508 (1986) 記載の方法、またはそれに準じた方法によって製造できる) 等によっても R^2 または R^3 にアリール、またはヘテロアリールの導入を行うことができる。

製造法 (2-2)



15

式 (7) で表されるヘテロアリール環は、例えば、Tetrahedron, 53, 3637 (1997)、Tetrahedron Lett., 39, 5159 (1998)、Tetrahedron, 49, 2885 (1993)、Synthesis, 877 (1996)、J. Heterocycl. Chem., 6, 775 (1969)、Heterocycles, 34, 2379 (1992)、Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 2171 (2000)、Bioor

20

g. Med. Chem. Lett., 10, 2167 (2000), Angew. Chem. Int. Ed., 39, 2488 (2000), Tetrahedron, 54, 2931 (1998), J. Org. Chem., 48, 1060 (1983), J. Org. Chem., 30, 1528 (1965), J. Org. Chem., 65, 7825 (2000), J. Med. Chem., 16, 1296 (1973), Tetrahedron, 48, 10549 (1992), Heterocycles, 41, 161 (1995) 等に記載されている方法、あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。

本発明のヘテロアリアル誘導体もしくはプロドラッグは、不斉が生じる場合または不斉炭素を有する置換基を有する場合があります、そのような化合物にあっては光学異性体が存在する。本発明化合物にはこれらの各異性体の混合物や単離されたものを含む。そのような光学異性体を純粋に得る方法としては、例えば光学分割が挙げられる。

光学分割法としては、本発明化合物またはその中間体を不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶媒）、光学活性な酸（例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、乳酸などのモノカルボン酸類、酒石酸、 α -ジイソプロピリデン酒石酸、リンゴ酸などのジカルボン酸類、カンファースルフォン酸、プロモカンファースルフォン酸などのスルフォン酸類）と塩を形成させることもできる。

本発明のヘテロアリアル誘導体もしくはプロドラッグまたはその中間体がカルボキシル基等の酸性置換基を有する場合は光学活性なアミン（例えば α -フェネチルアミン、1,2-ジフェニル-エタノールアミン、(1R, 2S)-(-)-2-アミノ-1,2-ジフェニルエタノール、(1S, 2R)-(+)-2-アミノ-1,2-ジフェニルエタノール、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン類）と塩を形成させることもできる。

塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点の範囲が挙げられる。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。

析出した塩を濾取する前に必要に応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸またはアミンの使用量は、基質に対し約0.5～約2.0当量の範囲、

好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要に応じ結晶を不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶媒）で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。必要に応じ、得られた塩を通常の方法で酸または塩基と処理しフリー体を得ることもできる。

本発明のヘテロアリール誘導体またはその塩は経口的または非経口的に投与することができる。経口的に投与する場合、通常用いられる投与形態で投与することができる。非経口的には、局所投与剤、注射剤、経皮剤、経鼻剤等の形で投与することができる。経口剤または直腸投与剤としては、例えば、カプセル、錠剤、ピル、散剤、カシエ剤、座剤、液剤等が挙げられる。注射剤としては、例えば、無菌の溶液または懸濁液等が挙げられる。局所投与剤としては、例えば、クリーム、軟膏、ローション、経皮剤（通常のパッチ剤、マトリクス剤）等が挙げられる。

上記の剤形は通常の方法で、薬学的に許容される賦形剤、添加剤とともに製剤される。薬学的に許容される賦形剤、添加剤としては、担体、結合剤、香料、緩衝剤、増粘剤、着色剤、安定剤、乳化剤、分散剤、懸濁化剤、防腐剤等が挙げられる。

薬学的に許容される担体としては、例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、澱粉、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、カカオバター等が挙げられる。カプセルは、本発明化合物を薬学的に許容される担体と共に中に入れることにより製剤できる。本発明化合物は薬学的に許容される賦形剤と共に混合し、または賦形剤なしにカプセルの中に入れることができる。カシエ剤も同様の方法で製造できる。

注射用液剤としては、溶液、懸濁液、乳剤等が挙げられる。例えば、水溶液、水-プロピレングリコール溶液等が挙げられる。液剤は、水を含んでもよい、ポリエチレングリコールまたは／およびプロピレングリコールの溶液の形で製造することもできる。経口投与に適切な液剤は、本発明化合物を水に加え、着色剤、香料、安定化剤、甘味剤、溶解剤、増粘剤等を必要に応じて加え製造することができる。また経口投与に適切な液剤は、本発明化合物を分散剤とともに水に加え、粘重にすることによっても製造できる。増粘剤としては、例えば、薬学的に許容される天然または合成ガム、レジン、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロー

スまたは公知の懸濁化剤等が挙げられる。

局所投与剤としては、上記の液剤および、クリーム、エアロゾル、スプレー、粉剤、ローション、軟膏等が挙げられる。上記の局所投与剤は、本発明化合物と通常
5 びクリームは、例えば、水性または油性の基剤に増粘剤および／またはゲル化剤を
加えて製剤化して得られる。該基剤としては、例えば、水、液体パラフィン、植物
油（ピーナツ油、ひまし油等）等が挙げられる。増粘剤としては、例えばソフト
パラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、プロピレン
グリコール、ポリエチレングリコール、ラノリン、水素添加ラノリン、蜜蝋等が挙
10 げられる。

ローションは、水性または油性の基剤に、一種類またはそれ以上の薬学的に許容
される安定剤、懸濁化剤、乳化剤、拡散剤、増粘剤、着色剤、香料等を加えること
ができる。

散剤は、薬学的に許容される散剤の基剤と共に製剤化される。基剤としては、タ
15 ルク、ラクトース、澱粉等が挙げられる。ドロップは水性または非水性の基剤と一
種またはそれ

以上の薬学的に許容される拡散剤、懸濁化剤、溶解剤等と共に製剤化できる。

局所投与剤は、必要に応じて、ヒドロキシ安息香酸メチル、ヒドロキシ安息香酸
プロピル、クロロクレゾール、ベンズアルコニウムクロリド等の防腐剤、細菌増殖
20 防止剤を含んでもよい。

本発明のヘテロアリアル誘導体またはその塩は、糖尿病の患者、特に2型糖尿病
またはインスリン非依存型糖尿病患者に対して投与できる。また、本発明のヘテロ
アリアル誘導体またはその塩は、糖尿病の患者の血糖値をコントロールすることが
できる。その際の、投与量、投与回数は症状、年齢、体重、投与形態等によって異
25 なるが、経口投与する場合には、通常は成人に対し1日あたり約1～約500mgの
範囲、好ましくは約5～約100mgの範囲を1回または数回に分けて投与すること
ができる。注射剤として投与する場合には約0.1～約300mgの範囲、好ましく
は約1～約100mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。

本発明によって得られる一般式(1)を有する化合物の具体例としては、例えば
30 以下に示した表1～6に示した化合物を挙げることができる。

表 1

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

表2

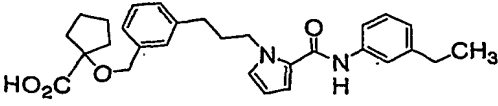
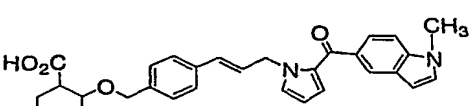
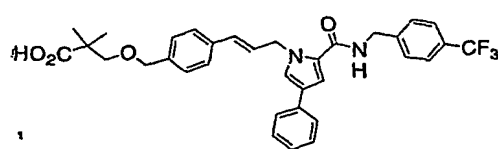
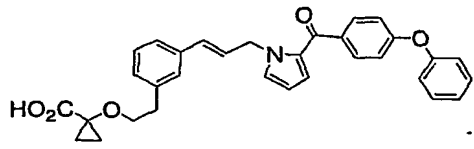
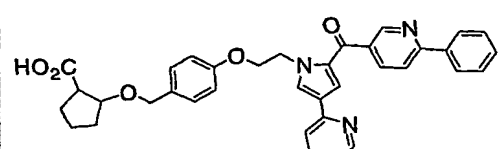
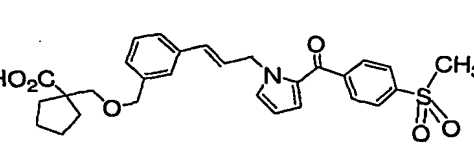
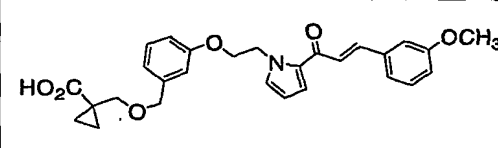
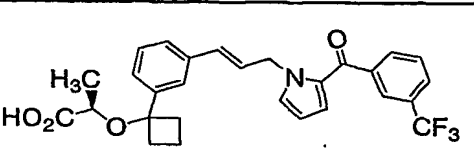
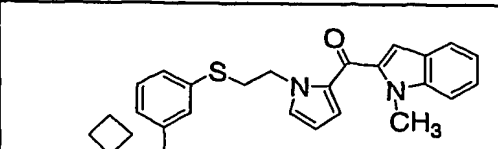
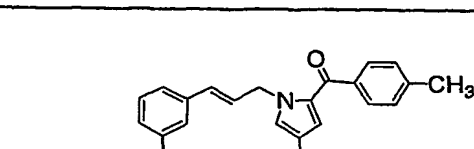
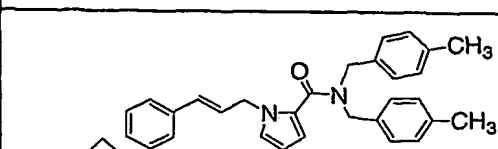
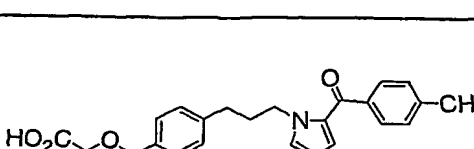
化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
13		19	
14		20	
15		21	
16		22	
17		23	
18		24	

表3

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
25		31	
26		32	
27		33	
28		34	
29		35	
30		36	

表4

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
37		43	
38		44	
39		45	
40		46	
41		47	
42		48	

表5

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
49		55	
50		56	
51		57	
52		58	
53		59	
54		60	

表6

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
61		67	
62		68	
63		69	
64		70	
65		71	
66		72	

実施例

以下に参考例および実施例を挙げて、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。尚、以下の参考例及び実施例において示された化合物の命名は A C D L a b s 7. 0 N a m e で行った。

5 (method A)

LC-MS分析条件

本体：Z Q 2 0 0 0 (waters社)、イオン化法：E S I

カラム：XTerra MS C₁₈ 2.5 μm (2.1x20mm) (waters社)

A液：H₂O、B液：アセトニトリル、流速：1ml/min

10 分析条件；

0.0min → 0.5min: A液 95%一定(B液 5%)

0.5min → 2.5min: A液 95% → 1% (B液 5% → 99%)

2.5min → 3.5min A液 1%一定(B液 99%)

0min → 3.5minにおいて、A液+B液(=全量)に対して0.06%ギ酸存在下にて分析)

15 (method B)

本体：A P I 1 5 0 E X (P E S C I E X社)、イオン化法：E S I

カラム：CombiScreen Hydrosphere C18 S-5 μm (4.6x50mm) (YMC社)

A液：0. 0 5 %トリフルオロ酢酸水

B液：0. 0 3 5 %トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

20 流速：3. 5ml/min

分析条件；

0.0min → 0.5min: A液 90%一定(B液 10%)

0.5min → 4.2min: A液 90% → 1% (B液 10% → 99%)

4.2min → 4.4min A液 1%一定(B液 99%)

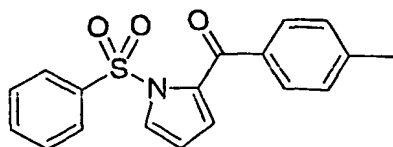
25 R. T. = Retention Time

参考例 1

(1-アリル-1H-ピロ-ル-2-イル) (4-メチルフェニル) メタノン

参考例 1 - 1

30 (4-メチルフェニル) [1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロ-ル-2-イル] メタノン

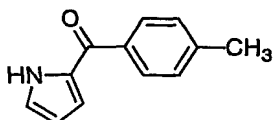


窒素気流下、1-ベンゼンスルホニル1H-ピロ-ル(284 g, 1.37 mol)のジクロロメタン(1.0 L)溶液に塩化p-トルオイル(318 g, 2.06 mol)と三フッ化ホウ素エ-テル錯体(350 g, 2.47 mol)を加え、混合物を室温で7日間放置した。反応溶液を1 N塩酸水(750 mL)で2回、1 N水酸化ナトリウム水溶液(750 mL)、飽和食塩水(100 mL)で、それぞれ順に洗浄し、乾燥、濾過した。濾液を常圧で約500mlになるまで濃縮し、ヘキサン(500 mL)を加えた。さらに、約500mlになるまで濃縮し、10℃まで冷却し、結晶を濾取した。これをヘキサン、トルエンで順に洗浄、乾燥し、表題化合物を得た(315 g, 71 %)。

- 10 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.12 (d, 2H, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.72 (brd, 2H, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.65 (brt, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.58 (brt, 2H, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.25 (d, 2H, $J = 8.3\text{Hz}$), 6.69-6.72 (m, 1H), 6.35 (dd, 1H, $J = 3.1, 0.5\text{Hz}$), 2.42 (s, 3H).

参考例 1 - 2

- 15 (4-メチルフェニル)(1H-ピロ-ル-2-イル)メタノン

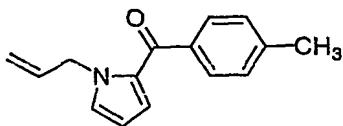


参考例 1 - 1 (145 g, 446 mmol) をメタノ-ル (1.0 L) に懸濁し、5 N水酸化ナトリウム水 (1.1 kg) を加え、30分間加熱還流した。この溶液を0℃まで冷却し、析出した結晶を濾取し、乾燥して表題化合物を得た(80 g, 97 %)。

- 20 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.52 (brs, 1H), 8.25 (d, 2H, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.29 (d, 2H, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.12 (brs, 1H), 6.88-6.91 (m, 1H), 6.32-6.36 (m, 1H), 2.44 (s, 3H).

参考例 1 - 3

(1-アリル-1H-ピロ-ル-2-イル)(4-メチルフェニル)メタノン

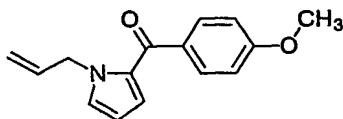


t-ブトキシカリウム (1.05 g, 9.36 mmol) をテトラヒドロフラン (THF) (10 mL) に溶解し、参考例 1-2 (1.65 g, 8.91 mmol) を加えた。室温で 30 分間攪拌し、臭化アリル (1.62 g, 13.4 mmol) を加えた。2 時間攪拌し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物を合成した (1.61 g, 80 %)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.71 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.25 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.98 (dd, 1H, J = 1.6, 2.5 Hz), 6.74 (dd, 1H, J = 1.6, 4.0 Hz), 6.19 (d, 1H, J = 2.5, 4.0 Hz), 6.07 (ddt, 1H, J = 10.3, 16.7, 5.6 Hz), 5.16 (dq, 1H, J = 10.3, 1.3 Hz), 5.07 (dq, 1H, J = 16.7, 1.3 Hz), 5.05 (dt, 2H, J = 5.6, 1.3 Hz), 2.42 (brs, 3H)。

参考例 2

(1-アリル-1H-ピロ-ル-2-イル) (4-メトキシフェニル) メタノン

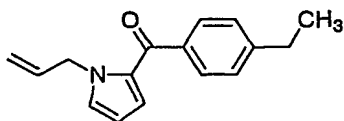


参考例 1 と同様に表題化合物を合成した。

LC-MS (Method B): R.T. 3.65 min., m/z 242 (M+1)

参考例 3

(1-アリル-1H-ピロ-ル-2-イル) (4-エチルフェニル) メタノン

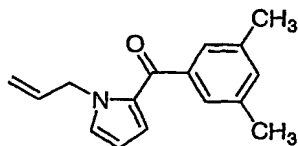


参考例 1 と同様に表題化合物を合成した。

LC-MS (Method B): R.T. 4.05 min., m/z 240 (M+1)

参考例 4

(1-アリル-1H-ピロ-ル-2-イル) (3,5-ジメチルフェニル) メタノン



参考例 1 と同様に表題化合物を合成した。

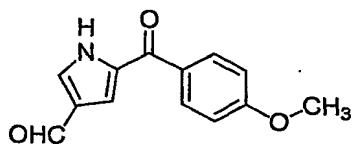
- 5 LC-MS (Method A): R. T. 2.47 min., m/z 240 (M+1)

参考例 5

(1-アリル-4-メチル-1H-ピロ-ル-2-イル) (4-メトキシフェニル) メタノン

参考例 5 - 1

- 10 5-(4-メトキシベンゾイル)-1H-ピロ-ル-3-カルバルデヒド

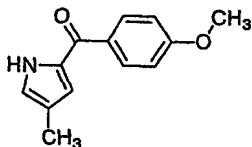


参考例 1 - 2 と同様に合成した (4-メトキシフェニル) (1H-ピロ-ル-2-イル) メタノン (1.50 g, 7.45 mmol) をニトロメタン (8.0 g) と塩化エチレン (8.0 g) に溶解し、10℃に冷却して、塩化アルミニウム (3.99 g, 29.8 mmol) を加えた。混合物にジクロロメチルメチルエーテル (1.88 g, 16.4 mmol) の塩化エチレン (3.0 g) 溶液を滴下し、1時間攪拌した。混合物に塩酸水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム、活性炭で処理し、濾過し、濃縮した。残渣をトルエンで洗浄し、表題化合物を得た (1.2 g, 70 %)

- 20 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10.20 (brs, 1H), 9.90 (s, 1H), 7.98 (d, 2 H, J = 8.9 Hz), 7.72 (dd, 1H, J = 3.3, 1.4 Hz), 7.33 (dd, 1H, J = 2.3, 1.4 Hz), 7.01 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 3.91 (s, 3H).

参考例 5 - 2

(4-メトキシフェニル) (4-メチル-1H-ピロ-ル-2-イル) メタノン

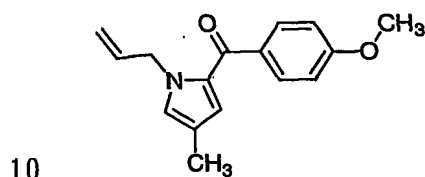


参考例 5-1 (230 mg, 1.00 mmol) の化合物を 10 % パラジウム-炭素 (230 mg) と THF (3.0 mL) 中で水素雰囲気下、8 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た (130 mg, 60 %)。

- 5 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.38 (brs, 1H), 7.92 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 6.97 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 6.89-6.90 (m, 1H), 6.70 (dd, 1H, $J = 1.2, 2.0$ Hz), 3.88 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

参考例 5-3

(1-アリル-4-メチル-1H-ピロール-2-イル) (4-メトキシフェニル) メタノン



参考例 1-3 と同様に表題化合物を合成した。

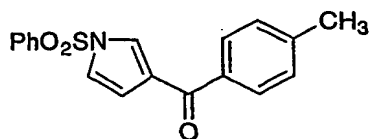
LC-MS (Method A): R.T. 2.34 min., m/z 256 ($M+1$)

参考例 6

- 15 (1-アリル-1H-ピロール-3-イル) (4-メチルフェニル)

参考例 6-1

(1-ベンゼンスルホニル-1H-ピロール-3-イル) (4-メチルフェニル) ケトン



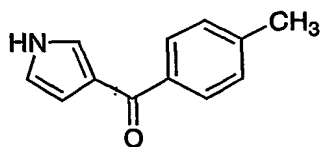
- 窒素気流下、塩化アルミニウム (4.62 g, 34.7 mmol) の塩化エチレン (50 mL) 懸濁液に塩化 p-トルオイル (4.91 g, 31.8 mmol) の塩化エチレン (5 mL) 溶液を室温で 10 分かけて加えた。30 分攪拌後、その混合物に、1-ベンゼンスルホニル 1H-ピロール (6.00 g, 28.9 mmol) の塩化エチレン (10 mL) 溶液を 10 分かけて加えた。室温で、2 時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、水層をジクロロメタンで 2 回抽出した。有機層を合わせ、乾燥、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た (9.9 g, 100%)。
- 25

45

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.89 (brd, 2H, $J = 7.9$ Hz), 7.73 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.65 (brt, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.65 (brs, 1H), 7.34 (brt, 2H, $J = 7.9$ Hz), 7.29 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.22 (dd, 1H, $J = 2.2, 2.8$ Hz), 6.80 (dd, 1H, $J = 1.5, 2.8$ Hz), 2.44 (s, 3H).

5 実施例 6-2

(1H-ピロール-3-イル) (4-メチルフェニル) ケトン

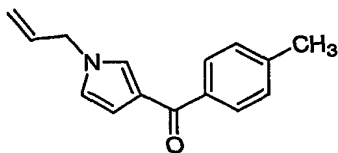


参考例 6-1 の化合物 (6.50 g, 20.0 mmol) と 5 N 水酸化ナトリウム水 (70 mL) THF (70 mL) を 45℃ で 6 時間攪拌した。有機層を分離し、溶媒が 5 mL になるまで濃縮し、室温で 2 日間放置した。析出した、結晶を濾取し、冷 THF で洗浄し、表題化合物を得た (3.1 g, 84%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.76 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.35 (brquint., 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.26 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 6.84 (brq, 1H, $J = 1.5$ Hz), 6.76 (brs, 1H), 2.43 (s, 3H).

15 実施例 6-3

(1-アリル-1H-ピロール-3-イル) (4-メチルフェニル) メタノン



参考例 1-3 と同様に表題化合物を得た。

LC-MS (Method A): R.T. 2.34 min., m/z 226 ($M+1$)

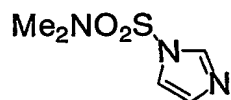
20

参考例 7

(1-アリル-1H-イミダゾール-2-イル) [4-(トリフルオロメチル)フェニル] メタノン

参考例 7-1

N,N-ジメチル-1H-イミダゾール-1-スルホンアミド



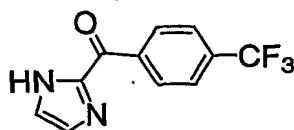
25

イミダゾール(5.00 g, 73.6 mmol)を80 mlのトルエンに溶かして、トリエチルアミン(9.52 ml, 68.4 mmol)、ジメチルスルファモイルクロリド(6.77 ml, 63.3 mmol)を加えて、8時間室温攪拌した。生じた沈殿を濾過して除去し、濾液を減圧留去した。得られた残渣をヘキサンで共沸することによって、表題化合物を得た(10.9 g, 98 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.87 (s, 1H), 7.23 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz), 7.11 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz), 2.82 (s, 6H).

参考例 7-2

1H-イミダゾール-2-イル[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノン

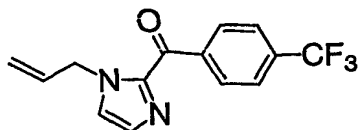


参考例 7-1 の化合物(1.00 g, 5.71 mmol)を30 mlのTHFに溶かして、 -78°C 攪拌した。この溶液にn-ブチルリチウム(1.57 Mのヘキサン溶液, 3.9 ml, 6.3 mmol)を加えて、 -78°C のまま30分間攪拌した。次いで、4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(1.49 g, 8.57 mmol)のTHF(5 ml)溶液を加えて、室温へと温度を上げて終夜攪拌した。反応溶液に2.5 Nの希塩酸、ヘキサン-酢酸エチル(3 : 1)溶液を加えて、水層を抽出した。水層は、4 N水酸化ナトリウム水溶液を加えることで、塩基性にして、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を150 mlのクロロホルムに溶かして、二酸化マンガン(20.0 g, 23.0 mmol)を加えて 70°C で2時間攪拌した。反応液は、セライトを通して濾過を行い、濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残渣を20 mlのTHFに溶かして、4 N希塩酸を50 ml加えて、4時間加熱還流した。氷冷下攪拌しながら、4 N水酸化ナトリウム水溶液の滴下を行い中和して、酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物を得た(320 mg, 23 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10.61 (brs, 1H), 8.69 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.78 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz), 7.34 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz).

参考例 7-3

(1-アリル-1H-イミダゾール-2-イル) [4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノン

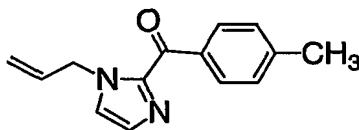


参考例 7-2 の化合物 (320 mg, 1.33 mmol) を 5 ml の THF に溶かして、*t*-ブトキシカリウム (164 mg, 1.46 mmol) を加えた。室温で 30 分間攪拌した後、臭化アリル (213 mg, 2.00 mmol) を加えて、40℃で4時間攪拌した。反応溶液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、ヘキサンで共沸することで、表題化合物を得た (368 mg, 99 %)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.34 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.74 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.28 (d, 1H, *J* = 0.8 Hz), 7.22 (d, 1H, *J* = 0.8 Hz), 6.08 (ddt, 1H, *J* = 10.3, 17.0, 5.8 Hz), 5.28 (d, 1H, *J* = 10.3 Hz), 5.16 (d, 1H, *J* = 17.0 Hz), 5.13 (d, 2H, *J* = 5.8 Hz).

参考例 8

15 (1-アリル-1H-イミダゾール-2-イル) [4-(メチル)フェニル]メタノン

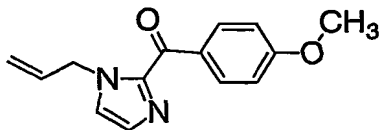


参考例 7 と同様に表題化合物を得た。

LC-MS (Method B): R.T. 3.42 min., *m/z* 227 (*M*+1)

20 参考例 9

(1-アリル-1H-イミダゾール-2-イル) [4-(メトキシ)フェニル]メタノン



参考例 7 と同様に表題化合物を得た。

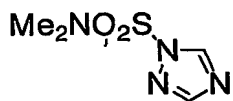
LC-MS (Method B): R.T. 3.42 min., *m/z* 227 (*M*+1)

参考例 1.0

(1-アリル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタ
ノン

5 参考例 10-1

N,N-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-スルホンアミド

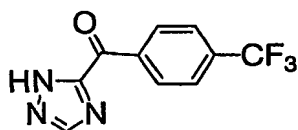


トリアゾール(5.08 g, 73.6 mmol)を80 mlのトルエンに溶かして、トリエチルア
10 ミン(9.52 ml, 68.4 mmol)、ジメチルスルファモイルクロリド(10.6ml, 73.6 mmol)
)を加えて、50℃で2時間攪拌した。生じた沈殿を濾過して除去し、濾液を減圧留
去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによ
って、表題化合物を得た(4.52 g, 38%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.58 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 2.99 (s, 6 H)。

15 参考例 10-2

1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノン



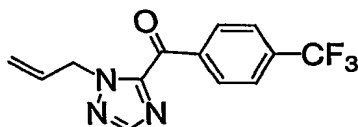
参考例 10-1 の化合物(2.00 g, 11.4 mmol)を60 mlのTHFに溶かして、-78
20 ℃で攪拌した。この溶液にn-ブチルリチウム(1.57 Mのヘキサン溶液, 8.0 ml, 13
mmol)を加えて、-78℃のまま1時間攪拌した。次いで、4-(トリフルオロメチル)
ペンズアルデヒド(2.98 g, 17.1 mmol)のTHF(20 ml)溶液を加えて、室温へと温
度を上げて終夜攪拌した。反応溶液に塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチ
ルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾
25 燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を150 mlのクロロホルムに溶かして、二
酸化マンガン(12.0 g, 13.8 mmol)を加えて70℃で2時間攪拌した。反応液は、セ
ライトを通して濾過を行い、濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残渣を40 mlのT

H₂Fに溶かして、4 N希塩酸を100 ml加えて、4時間加熱還流した。氷冷下攪拌しながら、4 N水酸化ナトリウム水溶液の滴下を行い中和して、酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルから再結晶することによって、表題化合物を得た(1.54 g, 56 %)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 14.96 (brs, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.43 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.96 (d, 2H, J = 8.3 Hz).

参考例10-3

(1-アリル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタン

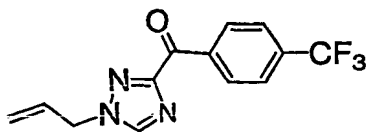


参考例10-2の化合物(241 mg, 1.00 mmol)を3 mlのDMFに溶かして、氷冷下攪拌した。水素化ナトリウム(60% in parafin liquid)(44.0 mg, 1.10 mmol)を加えた後、50℃で1時間攪拌した。さらに反応溶液中に、50℃のまま臭化アリル(107 mg, 1.00 mmol)のDMF(1 ml)溶液を加えた。50℃で2時間攪拌した後、室温に温度を下げ、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物を得た(41.8 mg, 15 %)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.47 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 8.07 (s, 1H), 7.78 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 6.07 (ddt, 1H, J = 10.3, 17.0, 5.8 Hz), 5.28 (d, 1H, J = 10.3 Hz), 5.26 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 5.24 (d, 1H, J = 17.0 Hz).

参考例10-4

(1-アリル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタン



参考例 10-3 の化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する際に、参考例 10-4 の化合物も得られた。

LC-MS (Method B): R.T. 3.90 min., m/z 282 (M+1)

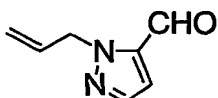
5

参考例 11

(1-アリル-1H-ピラゾール-5-イル) (4-プロピルフェニル) メタノン

参考例 11-1

1-アリル-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド



10

ピラゾール-3-カルバルデヒド (3.00 g, 31.2 mmol) を 20 ml の DMF に溶かして攪拌しながら、炭酸カリウム (6.47 g, 46.8 mmol)、臭化アリル (3.50 g, 32.8 mmol) を加えた。室温で 6 時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物を得た (429 mg, 10 %)。

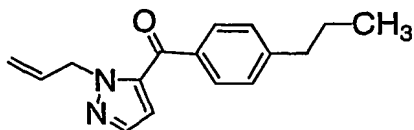
15

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.86 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.93 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.04 - 5.94 (ddt, 1H, $J = 10.3, 17.1, 5.7$ Hz), 5.19 (d, 1H, $J = 1.2, 10.3$ Hz), 5.16 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz), 5.09 (dd, 1H, $J = 1.2, 17.1$ Hz).

20

参考例 11-2

(1-アリル-1H-ピラゾール-5-イル) (4-プロピルフェニル) メタノン



粉末状のマグネシウム (26.7 mg, 1.10 mmol) に 1-n-プロピル-4-ブロモベンゼン (220 mg, 1.10 mmol) を室温下で滴下した。反応液は、さらに 50 °C で 1 時間攪拌し

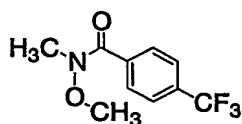
25

た後、 -78°C に冷却した。参考例 1 1-1 の化合物 (75.0 mg, 0.551 mmol) の THF (1 ml) 溶液を加えて、室温で 2 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を 50 ml のクロロホルムに溶かして、二酸化マンガン (5.00 g, 5.75 mmol) を加えて 60°C で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで温度を下げて、セライトを通して濾過した。濾液の溶媒を減圧留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物を得た (64.0 mg, 46 %)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.81 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.29 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 6.67 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.06 (ddt, 1H, $J = 10.3, 17.1, 5.7$ Hz), 5.19 (d, 1H, $J = 10.3$ Hz), 5.17 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz), 5.13 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz), 2.67 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 1.69 (tq, 2H, $J = 7.4, 7.3$ Hz), 0.96 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz)。

15 参考例 1 2

(2S)-2-(3-{4-[2-(3-メトキシベンゾイル)-4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル]ブチル}フェノキシ)プロパン酸

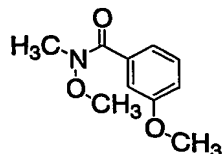


4-(トリフルオロメチル)安息香酸 (20.0 g, 105 mmol) を 200 ml の DMF に溶かし、 0°C で攪拌しながら、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (12.3 g, 126 mmol)、1-エチル 3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (WSC) (24.2 g, 126 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (17.1 g, 126 mmol)、トリエチルアミン (11.9 g, 117 mmol) を順次加えていった。2 時間室温で攪拌して、水を加えて酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去して、トルエンで共沸することによって、表題化合物を得た (25.3 g, quant.)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.79 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.67 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 3.53 (s, 3H), 3.38 (s, 3H)。

参考例 1 3

N, 3-ジメトキシ-N-メチルベンズアミド

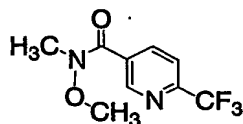


参考例 1 2 と同様にして、参考例 1 3 の化合物を合成した。

5 LC-MS (Method A): R. T. 1.83 min., m/z 196 (M+1)

参考例 1 4

N-メトキシ-N-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド



10 参考例 1 2 と同様にして、参考例 1 4 の化合物を合成した。

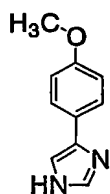
LC-MS (Method A): R. T. 1.91 min., m/z 235 (M+1)

参考例 1 5

(3-メトキシフェニル) [4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル] メタノン

15 参考例 1 5 - 1

4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール



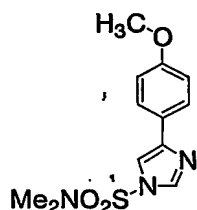
4-メトキシフェナシルプロミド (2.29 g, 10.0 mmol) をホルムアミド (45.0 g, 1.00 mol) に溶かして、170℃で6時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、200 ml のヘキサン-酢酸エチル (5:1) を加えた。懸濁液のまま50℃で2時間攪拌した後、さらに室温で5時間攪拌した。析出した結晶を濾取して、ヘキサンで洗浄することによって、表題化合物

を得た(1.52 g, 87 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.05 (brs, 1H), 7.68 (d, 1H, $J = 1.1\text{Hz}$), 7.63 (d, 2H, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.23 (d, 1H, $J = 1.1\text{Hz}$), 6.91 (d, 2H, $J = 8.9\text{Hz}$), 3.81 (s, 3H).

5 参考例 15-2

4-(4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチル-1H-イミダゾール1-スルホンアミド

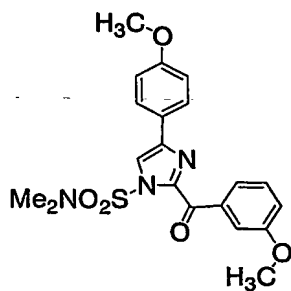


参考例 15-1 の化合物(1.02 g, 5.86 mmol)を100 mlのアセトニトリルに溶かし、炭酸カリウム(1.21 g, 8.78 mmol)とジメチルスルファモイルクロリド(1.01 g, 7.03 mmol)を順次加えて、70℃で7時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた残渣をトルエンで3回共沸することによって、表題化合物を得た(1.60 g, 97 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.95 (d, 1H, $J = 1.2\text{Hz}$), 7.72 (d, 2H, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.40 (d, 1H, $J = 1.2\text{Hz}$), 6.95 (d, 2H, $J = 8.9\text{Hz}$), 3.84 (s, 3H), 2.90 (s, 6H).

参考例 15-3

2-(3-メトキシベンゾイル)-4-(4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチル-1H-イミダゾール1-スルホンアミド



参考例 15-2 の化合物(1.60 g, 5.69 mmol)を50 mlのTHFに溶かして、-78℃で攪拌した。この溶液にn-ブチルリチウム(1.58 Mのヘキサン溶液, 4.7 ml, 7.

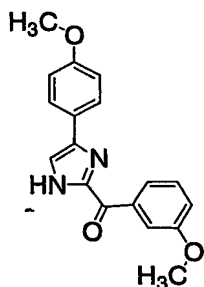
4 mmol)を加えて、 -78°C のまま30分間攪拌した。次いで、参考例13のTHF (5 ml)溶液を加えて、室温へと温度を上げて終夜攪拌した。反応溶液に、2 N塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた

5 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物を得た(1.12 g, 48 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.75 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.69 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H, $J = 8.0, 8.2$ Hz), 7.18 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.94 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.13 (s, 6H).

10 参考例15-4

(3-メトキシフェニル) [4-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル] メタノン



参考例15-3の化合物(1.12 g, 2.70 mmol)を100 mlのエタノールに懸濁させ、100 mlの4 N希塩酸を加えて、 70°C で3時間攪拌した。溶媒をおおよそ減圧留去した後、2 N水酸化ナトリウム水溶液を加えて溶液のpHをおおよそ4にすると、結晶が析出して

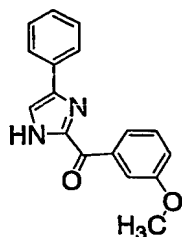
15 きた。結晶を濾取して、水洗することによって、表題化合物を得た(832 mg, quant.).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 8.11 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.10 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.51 (dd, 1H, $J = 7.5, 8.2$ Hz), 7.26 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.01 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

20

参考例16

(2-メトキシフェニル) (4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル) メタノン

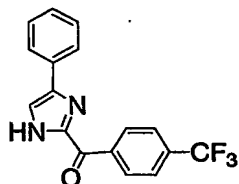


参考例 1 5 と同様にして、参考例 1 6 の化合物を合成した。

LC-MS (Method A): R.T. 2.37 min., m/z 279 (M+1)

5 参考例 1 7

(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル) [4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノン



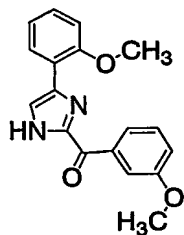
参考例 1 5 と同様にして、参考例 1 7 の化合物を合成した。

LC-MS (Method A): R.T. 2.59 min., m/z 317 (M+1)

10

参考例 1 8

(3-メトキシフェニル) [4-(2-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]メタノン

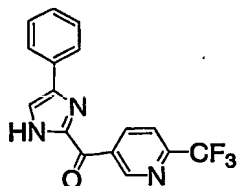


参考例 1 5 と同様にして、参考例 1 8 の化合物を合成した。

15 LC-MS (Method A): R.T. 2.42 min., m/z 309 (M+1)

参考例 1 9

(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル) [6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メタノン

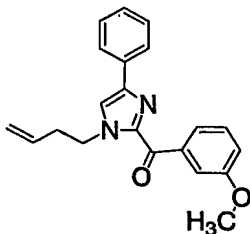


参考例 15 と同様にして、参考例 19 の化合物を合成した。

LC-MS(Method A): R.T. 2.45 min., m/z 318 ($M+1$)

5 参考例 20

(1-プト-3-エン-1-イル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル) (3-メトキシフェニル) メタノン



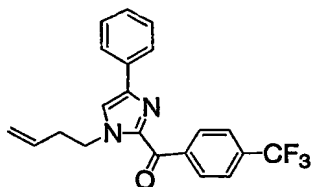
- (3-メトキシフェニル) (4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル) メタノン (278 mg, 1.00 mmol) を 3 ml の DMF に溶かして、炭酸カリウム (207 mg, 1.50 mmol)、18-クラウン-6 (26.4 mg, 0.100 mmol)、3-ブテニルブロミド (162 mg, 1.20 mmol) をそれぞれ加えて、80℃で5時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却して、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をトルエンで共沸することによって、表題化合物を得た (309 mg, 93%)。
- ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.07 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 8.00 (s, 1H), 7.83 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.44 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H, $J = 7.7, 8.2$ Hz), 7.40 (dd, 1H, $J = 7.4, 8.0$ Hz), 7.29 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.16 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 5.88–5.78 (m, 1H), 5.12–5.07 (m, 1H), 4.55 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz), 3.90 (s, 3H), 2.66 (dt, 2H, $J = 7.0, 7.1$ Hz).

20

参考例 21

(1-プト-3-エン-1-イル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル) [4-(トリフルオロメ

チル)フェニル]メタノン



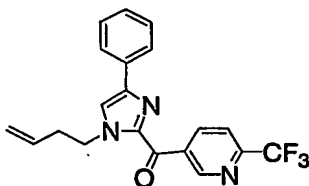
参考例 20 と同様にして、参考例 21 の化合物を合成した。

LC-MS (Method A): R.T. 2.82 min., m/z 371 (M+1)

5

参考例 22

(1-ブト-3-エン-1-イル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル) [6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メタノン



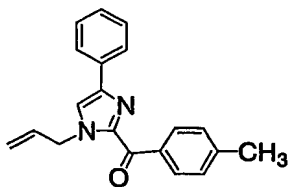
10

参考例 20 と同様にして、参考例 22 の化合物を合成した。

LC-MS (Method A): R.T. 2.67 min., m/z 372 (M+1)

参考例 23

(1-アリル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル) (4-メチルフェニル)メタノン



15

t-ブトキシカリウム (2.59 g, 23.1 mmol) を 100 ml の DMF に溶かして攪拌しながら、4-フェニル-1H-イミダゾール (3.00 g, 21 mmol) を加えた。室温で 30 分間攪拌した後、臭化アリル (3.50 g, 31.5 mmol) を加えて、40℃ で 4 時間攪拌した。反応溶液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、この溶媒を減圧留去した。これを 24 ml のピリジンに溶かして、トリエチルアミン (17.9 g, 17.7 mmol)、4-トルイルクロリド (3.

20

7g, 16.3 mmol)を順次加えていき、60℃で5時間攪拌した。反応液に50 mlの水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、1N希塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。次に、溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物を得た(760 mg, 30 %)。

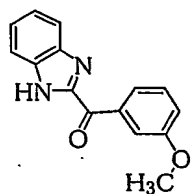
5 LC-MS (Method A): R.T. 2.51 min., m/z 303 (M+1)

参考例 2 4

(1-プト-3-エン-1-イル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) (3-メトキシフェノキシ)メタノン

10 参考例 2 4-1

1H-ベンズイミダゾール-2-イル(3-メトキシフェノキシ)メタノン

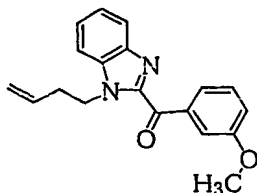


ベンズイミダゾール(3.54 g, 30.0 mmol)を10 mlのピリジンに溶かして、トリエチルアミン(13.3 g, 132 mmol)を加え、室温で攪拌した。溶液中に、m-アニスクロ
 15 リド(15.3 g, 90.0 mmol)を30分間かけて滴下して、室温で1時間攪拌した。さらに、反応温度を50℃まで上げて2時間攪拌した。次に、反応溶液中に4N水酸化ナトリウム水溶液を150 ml加えて、60℃で3時間攪拌した。反応溶液は室温へと放冷した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、1N希塩酸、飽和食
 20 塩水で順次洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去した後、溶媒を減圧留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。さらに、酢酸エチルから再結晶することで、表題化合物を得た(4.60 g, 61 %)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.39 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.14 (s, 1H), 7.79 (brd, 2 H), 7.48 (dd, 1H, J = 8.1, 8.2 Hz), 7.43 - 7.41 (m, 2 H), 7.21 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 3.91 (s, 3 H).

25 参考例 2 4-2

(1-プト-3-エン-1-イル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) (3-メトキシフェノキシ)メタノン



参考例 2 4 - 1 の化合物 (2.52 g, 10.0 mmol) を 20 ml の DMF に溶かして、炭酸カリウム (2.07 g, 15.0 mmol)、18-クラウン-6-エーテル (396 mg, 1.50 mmol)、1-プロモ-3-ブテン (2.03 g, 15.0 mmol) を順次加えていき、80℃で4時間攪拌した。

- 5 反応溶液は、室温に放冷した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、飽和食塩水で順次洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去した後、溶媒を減圧留去した。さらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物を得た (3.01 g, 98 %)。

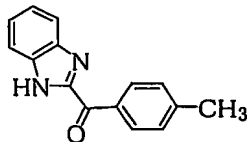
- ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.93 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.92 - 7.90 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H, J = 8.1, 8.2 Hz), 7.46 - 7.38 (m, 3H), 7.18 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 5.82 (ddt, 1H, J = 5.1, 15.2, 7.1 Hz), 5.02 (d, 1H, J = 15.2 Hz), 5.01 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 4.67 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.89 (s, 3H), 2.66 (dt, 2H, J = 7.1, 7.4 Hz).
- 10

15 参考例 2 5

(1-アリル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) (4-メチルフェニル) メタノン

参考例 2 5 - 1

1H-ベンズイミダゾール-2-イル (4-メチルフェノキシ) メタノン

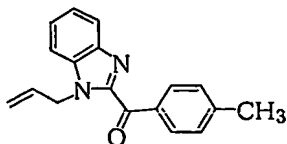


- 20 参考例 2 4 - 1 と同様にして、表題の化合物を合成した。

LC-MS (Method B): R.T. 3.38 min., m/z 237 (M+1)

参考例 2 5 - 2

(1-アリル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) (4-メチルフェニル) メタノン

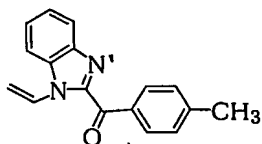


参考例 2 4 - 2 と同様に、表題の化合物を合成した。

LC-MS (Method B): R. T. 4.38 min., m/z 277 (M+1)

5 参考例 2 6

(4-メチルフェニル) (1-ビニル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) メタノン



- 実施例 2 5 - 1 の化合物 (6.25 g, 26.5 mmol) を 100 ml のイソプロパノールに溶解させて、炭酸カリウム (7.31 g, 52.9 mmol)、1-クロロ-2-プロモエタン (19.0 g, 133 mmol) を加え、70℃で16時間攪拌した。反応溶液は室温へと放冷して水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は、水、飽和食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒は減圧留去した。濃縮残渣を 30 ml のジメチルスルホキシドに溶かして、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン (DBU) (15.2 g, 100 mmol) を加え、100℃で4時間攪拌した。1 N 希塩酸を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層は、1 N 希塩酸、水、飽和食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物を得た (4.23g, 65%)。

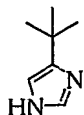
LC-MS (Method B): R. T. 4.43 min., 263 m/z (M+1)

20 参考例 2 7

(1-ブト-3-エン-1-イル-4-tert-ブチル-1H-イミダゾール-2-イル) (4-メチルフェノキシ) メタノン

参考例 2 7 - 1

4-tert-ブチル-1H-イミダゾール



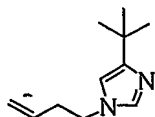
1-ブromo-3,3-ジメチル-2-ブタノン(5.00 g, 27.9 mmol)をホルムアミド(37.7 g, 83.7 mmol)に溶かして、160℃で5時間攪拌した。反応液は、室温へ放冷してから水100 mlを加えて、ヘキサン50 mlで水層を洗浄した。得られた水層に2 N水酸化

5 ナトリウム水溶液を加えて、溶液のpHをおよそ10にし、クロロホルムで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。次に、溶媒を減圧留去することによって、表題化合物を得た(1.67 g, 48%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.56 (d, 1H, J = 1.1Hz), 6.77 (d, 1H, J = 1.1Hz), 1.31 (s, 9H).

10 参考例 27-2

1-プト-3-エン-1-イル-4-tert-ブチル-1H-イミダゾール



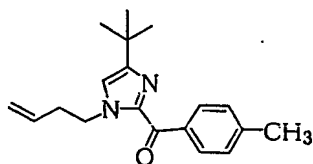
参考例 27-1 の化合物(992 mg, 8.00 mmol)を10 mlのDMFに溶かして、t-ブトキシカリウム(990 mg, 8.80 mmol)を加えて30分間室温で攪拌した。反応液に、

15 1-ブromo-3-ブテン(1.62 g, 12.0 mmol)を加えて、80℃で2時間攪拌した。反応液は、室温へ放冷して、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。次に、溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物を得た(623 mg, 44%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.38 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.74 (ddt, 1H, J = 5.1, 15.2, 7.4 Hz), 5.09 (d, 1H, J = 15.2 Hz), 5.08 (d, 1H, J = 5.1Hz), 3.92 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.51 (dt, 2H, J = 7.4, 7.2 Hz), 1.28 (s, 9H).

参考例 27-3

(1-プト-3-エン-1-イル-4-tert-ブチル-1H-イミダゾール-2-イル)(4-メチルフェノキシ)メタノン

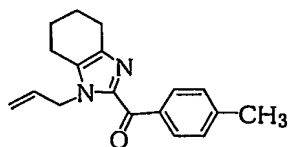


参考例 27-2 の化合物 (53.5 mg, 0.300 mmol) を 1 ml のピリジンに溶かして、トリエチルアミン (91.1 mg, 0.900 mmol)、4-トルイルクロリド (139 mg, 0.900 mmol) を順次加えていき、60℃で5時間攪拌した。反応溶液を室温へ放冷した後、5 ml の 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液に 10 ml の水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、1 N 希塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。次に、溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物を得た (29.4 mg, 33%)。

- 10 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.30 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.27 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 6.86 (s, 1H), 5.77 (ddt, 1H, $J = 6.2, 17.1, 7.0$ Hz), 5.07 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz), 5.06 (d, 1H, $J = 6.2$ Hz), 4.42 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.59 (dt, 2H, $J = 7.0, 7.2$ Hz), 2.42 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

15 参考例 28

(1-アリル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル) (4-メチルフェニル) メタノン

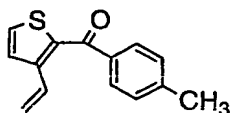


- 20 参考例 27 と同様にして、2-クロロシクロヘキサノンを出発原料として参考例 28 の化合物を合成した。

LC-MS (Method B): R.T. 3.40 min., m/z 281 ($M+1$)

参考例 29

- 25 (4-メチルフェニル) (3-ビニル-2-チエニル) メタノン



3-ブromo-チオフェン(15.7 g, 97 mmol)に4-トルオイルクロリド(14.9 g, 97 mmol)をジクロロメタン中に加え、塩化スズ(IV)(25g, 11.2 mmol)を滴下して、室温で4時間攪拌させた。この反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、アシル体を得た。アシル体(880 mg, 3.13 mmol)のトルエン溶液(2.27ml)にトリ-N-ブチルビニルスズ(2.58 mg, 8.07 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(774 mg, 6.6 mmol)を加えて110℃で4時間攪拌した。この反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、表題化合物を得た(710 mg)。

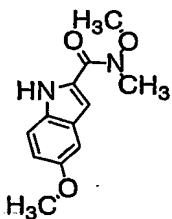
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.75(d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.48 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 7.40 (d, 1H, 5.2 Hz), 7.26 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.13 (dd, 1H, $J = 11$, 17 Hz), 5.73 (dd, 1H, $J = 1.2$, 17 Hz), 5.35 (dd, 1H, $J = 1.2$, 11 Hz), 2.43 (s, 3 H)

参考例 30

(1-アリル-5-メトキシ-1H-インド-ル-2-イル)(4-メチルフェニル)メタノン

参考例 30-1

N, 5-ジメトキシ-N-メチル-1H-インド-ル-2-カルボキシアミド



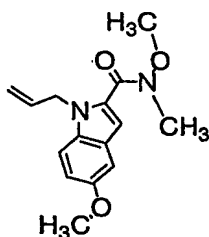
5-メトキシインド-ル-2-カルボン酸 (5 g, 26 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液にN, O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩(3.04 g, 31.2mmol)とWSC (5.98 g, 31.2 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(4.21 g, 31.2 mmol)、トリエチルアミン(7.24 ml, 52 mmol)を加えて、6時間攪拌した。この反応液に酢酸エチルと10% (w/v) クエン酸を加え有機層を抽出した。この水層を酢酸エチルで二回抽出し有機層にあわせた。これを炭酸水素ナトリウム飽和溶液と飽和食塩水で洗浄し、有機層

を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトフィーで精製(ヘキサン：酢酸エチル=4：1)して、表題化合物を得た(4.5 g, 70 %)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.23 (brs, 1H), 7.33 (d, 1H, J = 9.0 Hz,), 7.16 (d, 1H, J = 2.1Hz), 7.10 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.98 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, J = 9.0 Hz), 3.85 (d, 6H, J = 3.9 Hz), 3.42 (s, 3H)

参考例 30-2

1-アリル-N,5-ジメトキシ-N-メチル-1H-インドール-2-カルボキシアミド

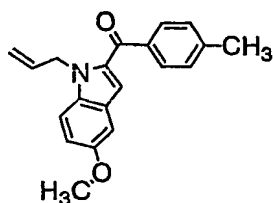


参考例 30-1 の化合物(1 g, 4.27 mmol)のTHF溶液にtert-ブトキシカリウム(575 mg, 5.12 mmol)、アリルプロマイド(568 mmol, 4.7mmol)を加えて、室温で3時間攪拌した。この反応液に酢酸エチルと10% (Wt) クエン酸を加え有機層を抽出した。この水層を酢酸エチルで二回抽出し有機層にあわせた。これを炭酸水素ナトリウム飽和溶液と飽和食塩水で洗浄し、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、溶媒留去した。シリカゲルカラムクロマトフィーで精製し(ヘキサン：酢酸エチル=4：1)、表題化合物を得た(820 mg, 70 %)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.3 (d, 1H, J = 9.0 Hz,), 7.08 (d, 1H, J = 2.4 Hz,), 7.05 (s, 1H), 6.97 (dd, 1H, J = 2.4, 9.0 Hz), 5.98 (m, 1H), 4.97 (m, 3H), 4.90 (dd, 1H,) J = 1.4, 17 Hz, 3.85 (s, 3H), 3.67(s, 3H), 3.39 (s, 3H)

参考例 30-3

(1-アリル-5-メトキシ-1H-インドール-2-イル) (4-メチルフェニル) メタノン



参考例 30-2 の化合物 (300 mg, 1.09 mmol) の THF 溶液に、氷冷下、臭化p-トリルマグネシウム、1M エーテル溶液 (1.31 ml, 1.31 mmol) を加えて 3 時間攪拌した。この反応液に酢酸エチルと 10% (Wt) クエン酸を加え有機層を抽出した。この水層を酢酸エチルで二回抽出し有機層にあわせた。これを炭酸水素ナトリウム飽和溶液と飽和食塩水で洗浄し、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトフィーで精製し (ヘキサン：酢酸エチル=4：1)、表題化合物を得た (250 mg, 74 %)。

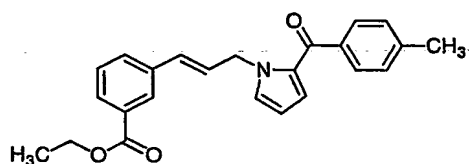
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.83 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.31 (m, 4H), 7.06 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.05 (ddt, 1H, J = 1.3, 5.1, 17 Hz), 5.2 (ddd, 2H, J = 1.3, 1.3 Hz, 5.1 Hz), 5.11 (dd, 1H, J = 1.3, 10 Hz), 4.96 (dd, 1H, J = 1.3, 17 Hz), 3.85 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)

参考例 31

3- {(1E)-3- [2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル] プロパ-1-エニル} 安息香酸

参考例 31-1

3- {(1E)-3- [2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル] プロパ-1-エニル} 安息香酸エチル



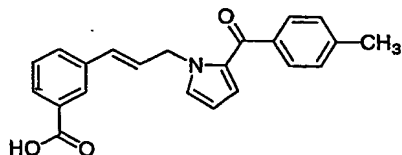
3-ヨード安息香酸エチル (1.40 g, 5.07 mmol)、参考例 1-3 の化合物 (1.17 g, 5.19 mmol)、炭酸水素ナトリウム (0.89 g, 10.6 mmol)、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム (1.25 g, 5.49 mmol)、酢酸パラジウム (60 mg, 0.27 mmol) の DMF (20 ml) 混合液を 70℃ にて 7 時間攪拌した。反応液に 5% チオ硫酸ナトリウム水溶液

を加え、酢酸エチル/トルエン(2/1)にて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 5:1→4:1)にて分離精製し、表題化合物を得た(1.94 g)。

- 5 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.02 (t, 1H, J = 1.4 Hz), 7.90 (dt, 1H, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.74 (brd, 2H, J = 8.1Hz), 7.54 (dt, 1H, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.36 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.25 (brd, 2H, J = 8.1Hz), 7.05 (dd, 1H, J = 2.6, 1.6 Hz), 6.78 (dd, 1H, J = 4.0, 1.6 Hz), 6.47- 6.57 (m, 2H), 6.23 (dd, 1H, J = 4.0, 2.6 Hz), 5.21- 5.25 (m, 2H), 4.37 (q, 2H, J = 7.1Hz), 2.43 (s, 3H),
10 1.39 (t, 3H, J = 7.1Hz).

参考例 3 1 - 2

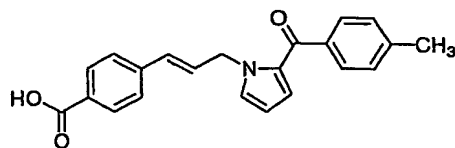
3- {(1E)-3- [2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル] プロプ-1-エニル} 安息香酸



- 15 3- {(1E)-3- [2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル] プロプ-1-エニル} 安息香酸エチル(1.94 g)の1 N水酸化リチウム水溶液(10 ml)、THF(10 ml)、メタノール(10 ml)溶液を50℃にて3時間攪拌した。反応液中のメタノール、THFを留去し、残渣を水で希釈後ジエチルエーテルで洗浄した。水層に希塩酸水を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し表題化合物を得た(1.66 g, 2工程収率 93%)。
20 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.07 (t, 1H, J = 1.3 Hz), 7.95 (dt, 1H, J = 7.8, 1.3 Hz), 7.74 (brd, 2H, J = 8.1Hz), 7.60 (dt, 1H, J = 7.8, 1.3 Hz), 7.40 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.26 (brd, 2H, J = 8.1Hz), 7.06 (dd, 1H, J = 2.6, 1.7 Hz), 6.79 (dd, 1H, J = 4.0, 1.7 Hz), 6.55 (dt, 1H, J = 15.9, 4.8 Hz), 6.5
25 1 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 6.23 (dd, 1H, J = 4.0, 2.6 Hz), 5.24 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 2.43 (s, 3H).

参考例 3 2

4-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロ-ル-1-イル]プロプ-1-エン-1-イル}安息香酸



4-ヨード安息香酸エチルを用いて参考例 3 1 と同様に表題化合物を合成した。

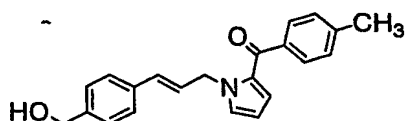
5 LC-MS (Method B): R.T. 3.78 min., m/z 346 (M+1)

参考例 3 3

(1-{(2E)-3-[4-(プロモメチル)フェニル]プロプ-2-エン-1-イル}-1H-ピロ-ル-2-イル)(4-メチルフェニル)メタノン

10 参考例 3 3-1

(1-{(2E)-3-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]プロプ-2-エン-1-イル}-1H-ピロ-ル-2-イル)(4-メチルフェニル)メタノン



15 窒素雰囲気下、参考例 3 2 の化合物 (93.2 g, 269.8 mmol) の THF (700 ml) 溶液に、トリエチルアミン (36.6 g, 361.5 mmol) を加え、氷冷後、クロロ炭酸エチル (3.7 g, 310.3 mmol) の THF (100 ml) 溶液を滴下した。この反応液を、氷冷下、30 分間攪拌した後、析出したトリエチルアミン塩酸塩を濾去し、濾上物を THF (300 ml) にて洗浄した。濾液と洗浄液を併せ、この溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (23.5 g, 620.5 mmol) の水 (150 ml) 溶液を滴下し、反応液を氷冷下 30 分間攪拌した。反応液に 1 N 水酸化カリウム水 (300 ml) を加え、トルエンにて抽出した (500 ml)。得られた有機層を水 (500 ml)、5% 硫酸水素カリウム水 (500 ml)、飽和食塩水 (500 ml) にて洗浄した。洗浄した水層を併せてトルエン (500 ml) にて再抽出をした。得られた有機層を併せて硫酸マグネシウムにて乾燥、溶媒を減圧留去し、表題化合物を得た (quant.)。

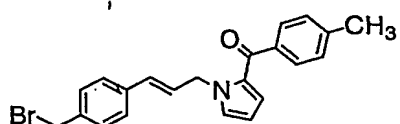
25

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.73 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.36 (d, 2H, J = 8.4 Hz)

z), 7.28 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.25 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.05 (dd, 1H, $J = 2.5, 1.8$ Hz), 6.77 (dd, 1H, $J = 4.0, 1.8$ Hz), 6.50 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 6.43 (dt, 1H, $J = 16.0, 4.9$ Hz), 6.21 (dd, 1H, $J = 4.0, 2.5$ Hz), 5.20 (d, 2H, $J = 4.9$ Hz), 4.66 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

5 参考例 3 3 - 2

(1-{(2E)-3-[4-(プロモメチル)フェニル]プロプ-2-エン-1-イル}-1H-ピロ-ル-2-イル)(4-メチルフェニル)メタノン



参考例 3 3 - 1 の化合物 (539.6 mmol)、トリエチルアミン (82.0 g, 809.4 mmol) の THF 溶液 (1700 ml) に氷冷下で塩化メタンスルホニル (80.2 g, 701.4 mmol) を滴下して、30 分攪拌した。これに、1N 塩酸を加えて酸性 (pH2) にし、トルエン (200 ml) を加えて有機層を抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。別に、リチウムブロマイド-水和物 (115 g, 1096.7 mmol) をトルエンで二回共沸した後、THF (240 ml) 溶液を用意して、これを氷冷下で先のトルエン溶液に滴下した後、室温に昇温し 1 時間攪拌した。これに、水 (600 ml) を加えて、有機層を抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をトルエン/ヘキサン (1 / 1) 溶媒でシリカろ過した。その濾液を減圧留去し得られた残渣をトルエン/ヘキサン (1 / 2) 溶媒で再結晶し、母液の残渣を更に再結晶し、表題化合物を得た (142.72 g, 67 %)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.73 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 7.34 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.30 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.25 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 7.04 (dd, 1H, $J = 2.6, 1.7$ Hz), 6.77 (dd, 1H, $J = 4.1, 1.7$ Hz), 6.52 - 6.38 (m, 2H), 6.21 (dd, 1H, $J = 4.1, 2.6$ Hz), 5.20 (d, 2H, $J = 4.4$ Hz), 4.47 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

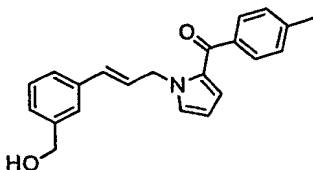
25

参考例 3 4

(1-{(2E)-3-[3-(プロモメチル)フェニル]プロプ-2-エン-1-イル}-1H-ピロ-ル-2-イル)(4-メチルフェニル)メタノン

参考例 3 4 - 1

(1-{{(2E)-3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]プロプ-2-エン-1-イル}-1H-ピロ-ル-2-イル} (4-メチルフェニル) メタノン



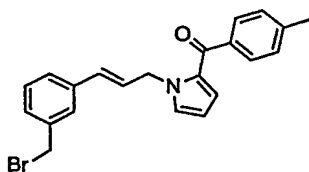
5 参考例 3 3 - 1 と同様に表題化合物を合成した。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.73 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.37 (s, 1 H), 7.30-7.15 (m, 5 H), 7.04 (dd, 1 H, J = 1.7, 2.5 Hz), 6.77 (dd, 1 H, J = 1.7, 4.0 Hz), 6.53-6.41 (m, 2 H), 6.20 (dd, 1 H, J = 2.5, 4.0 Hz), 5.20 (d, 2 H, J = 4.7 Hz), 4.66 (d, 2 H, J = 5.9 Hz), 2.42 (s, 3 H), 1.74 (t, 1 H, J = 5.9 Hz).

10

参考例 3 4 - 2

(1-{{(2E)-3-[3-(ブロモメチル)フェニル]プロプ-2-エン-1-イル}-1H-ピロ-ル-2-イル} (4-メチルフェニル) メタノン



15 参考例 3 3 - 2 と同様に表題化合物を合成した。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.74 (d, 2H, J = 8.1Hz), 7.38 (s, 1H), 7.30-7.24 (m, 5H), 7.04 (dd, 1H, J = 1.7, 2.5 Hz), 6.77 (dd, 1H, J = 1.7, 4.0 Hz), 6.51-6.43 (m, 2H), 6.21 (dd, 1H, J = 2.5, 4.0 Hz), 5.20 (d, 2H, J = 4.4 Hz), 4.46 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

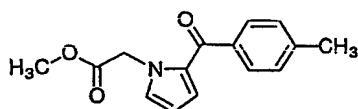
20

参考例 3 5

(1-{{2-[3-(ブロモメチル)フェノキシ]エチル}-1H-ピロ-ル-2-イル} (4-メチルフェニル) メタノン

参考例 3 5 - 1

[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]酢酸メチル

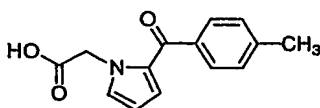


参考例1-2の化合物(220 mg, 1.19 mmol)のTHF(3 ml)溶液に、t-ブトキシカリウム(170 mg, 1.52 mmol)を加え、室温にて15分間攪拌した。この反応液にプロモ酢酸メチル(215 mg, 1.41 mmol)を加え室温にて6時間攪拌した。反応液に5%硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 4:1→3:1)にて分離精製し、表題化合物を得た(257 mg, 84%)。

- 10 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.72 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.25 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.94 (dd, 1H, J = 2.5, 1.7 Hz), 6.82 (dd, 1H, J = 4.0, 1.7 Hz), 6.25 (dd, 1H, J = 4.0, 2.5 Hz), 5.11 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

参考例35-2

[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]酢酸



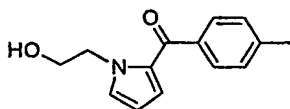
15

参考例35-1の化合物(255 mg, 0.991 mmol)のTHF(2 ml)、1N水酸化リチウム水溶液(2 ml)、メタノール(2 ml)溶液を室温にて30分間攪拌した。反応液に希塩酸水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、表題化合物を得た(232 mg, 96%)。

- 20 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.77 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.28 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.06 (dd, 1H, J = 2.5, 1.7 Hz), 6.86 (dd, 1H, J = 4.1, 1.7 Hz), 6.30 (dd, 1H, J = 4.1, 2.5 Hz), 5.02 (s, 2H), 2.45 (s, 3H).

参考例35-3

[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピロール-2-イル](4-メチルフェニル)メタノン



25

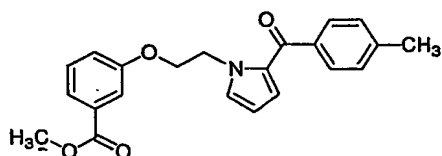
参考例35-2の化合物(1.34 g, 5.51 mmol)のTHF(20 ml)溶液に、氷冷下、トリエチルアミン(0.60 g, 5.93 mmol)、クロロ炭酸エチル(0.90 g, 8.29 mmol)を

加え 0℃にて 1 時間攪拌した。この反応液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.40 g, 1 0.6 mmol) の水 (10 ml) 溶液を加え 0℃にて 1 時間攪拌した。反応液に希塩酸水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1：1→2：3) にて分離精製し、表題化合物を得た (1.04 g, 82%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.73 (dd, 2H, J = 8.1 Hz), 7.26 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.06 (dd, 1H, J = 2.5, 1.7 Hz), 6.77 (dd, 1H, J = 4.1, 1.7 Hz), 6.23 (d, 1H, J = 4.1, 2.5 Hz), 4.53 (t, 2H, J = 5.0 Hz), 4.03 (dt, 2H, J = 5.0, 5.0 Hz), 3.20 (brt, 1H, J = 5.0 Hz), 2.43 (s, 3 H).

参考例 35-4

3-{2-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]エトキシ}安息香酸メチル

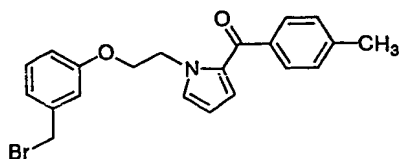


参考例 35-3 の化合物 (100 mg, 0.460 mmol) の THF (5 ml) 溶液に、3-ヒドロキシ安息香酸メチル (70 mg, 0.460 mmol)、トリフェニルホスフィン (150 mg, 0.572 mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート (40% トルエン溶液、250 mg, 0.574 mmol) を加え室温にて 14 時間攪拌した。この反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 3：1→2：1) にて分離精製し、表題化合物を得た (117 mg, 74%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.71 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.62 (ddd, 1H, J = 7.7, 1.3, 0.9 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 2.7, 1.3 Hz), 7.31 (dd, 1H, J = 8.2, 7.7 Hz), 7.25 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.13 (dd, 1H, J = 2.5, 1.7 Hz), 7.06 (ddd, 1H, J = 8.2, 2.7, 0.9 Hz), 6.77 (dd, 1H, J = 4.0, 1.7 Hz), 6.18 (dd, 1H, J = 4.0, 2.5 Hz), 4.79 (t, 2H, J = 5.0 Hz), 4.41 (t, 2H, J = 5.0 Hz), 3.90 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

参考例 35-5

(1-{2-[3-(プロモメチル)フェノキシ]エチル}-1H-ピロール-2-イル)(4-メチルフェニル)メタノン



参考例 3 3 - 2 と同様に表題化合物を合成した。

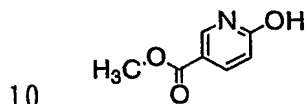
LC-MS (Method A): R.T. 2.66 min., m/z 398 (M+1)

5 参考例 3 6

[1-(2-([5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]オキシ)エチル)-1H-ピロ-ル-2-イル] (4-メチルフェニル) メタノン

参考例 3 6 - 1

6-ヒドロキシニコチン酸メチル



10

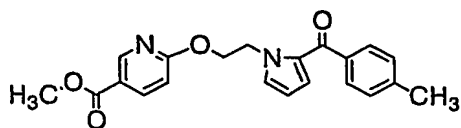
6-ヒドロキシニコチン酸 (5.23 g, 37.6 mmol) のメタノール (60ml) 懸濁液に、55℃にて塩化チオニル (5.0 g, 42.0 mmol) を滴下し、この反応液を 55℃にて 1 時間攪拌した。塩化チオニル (3.3 g, 27.7 mmol) を追加し、さらに 55℃にて 3 時間攪拌し、室温にて終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水、1 N 水酸化ナトリウム水を加え中和 (pH7 付近) 後、塩化ナトリウムにて飽和溶液とし、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を併せ飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し表題化合物を得た (3.15 g, 55%)。

15

¹H-NMR (400MHz in CDCl₃) δ 12.65 (1H, brs), 8.19 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 9.6, 2.5 Hz), 6.58 (1H, d, J = 9.6 Hz), 3.87 (3H, s).

20 参考例 3 6 - 2

6-{2-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロ-ル-1-イル]エトキシ}ニコチン酸メチル



参考例 3 6 - 1 の化合物 (202 mg, 1.32 mmol)、参考例 3 5 - 3 の化合物 (297 mg, 1.30 mmol) の THF (15ml) 懸濁液に、氷冷下、トリフェニルホスフィン (0.50 g, 1.91 mmol)、40% アゾジカルボン酸イソプロピルのトルエン溶液 (0.90 g, 1.78

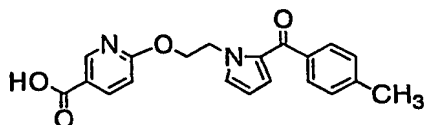
25

mmol)を加え、この反応液を室温にて110時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝4：1→2：1)にて精製し、表題化合物を得た(352 mg, 74%)。

¹H-NMR (400MHz in CDCl₃) δ 8.77 (1H, dd, J = 2.4, 0.48 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.00 (1H, dd, J = 2.5, 1.7 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 4.0, 1.7 Hz), 6.70 (1H, dd, J = 8.7, 0.48 Hz), 6.15 (1H, dd, J = 4.0, 2.5 Hz), 4.74 - 4.84 (4H, m), 3.90 (3H, s), 2.43 (3H, s).

参考例 36-3

10 6-{2-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]エトキシ}ニコチン酸

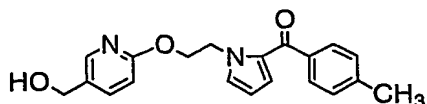


参考例 36-2 の化合物(251 mg, 0.689 mmol)のTHF(5ml)、メタノール(3ml)溶液に、2N水酸化リチウム水溶液(5ml)を加え、室温にて16時間攪拌した。反応液に5%硫酸水素カリウム水を加えpH3とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、表題化合物を得た(243mg)。

¹H-NMR (400MHz in CDCl₃) δ 8.84 (1H, dd, J = 2.4, 0.48 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.01 (1H, dd, J = 2.5, 1.7 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 4.0, 1.7 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 8.7, 0.48 Hz), 6.15 (1H, dd, J = 4.0, 2.5 Hz), 4.76 - 4.84 (4H, m), 2.43 (3H, s).

参考例 36-4

25 [1-(2-{[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}エチル)-1H-ピロール-2-イル](4-メチルフェニル)メタノン



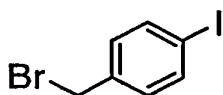
参考例 36-3 の化合物(135 mg, 0.385 mmol)のTHF(5ml)溶液に、氷冷下、ト

リエチルアミン(47 mg, 0.464 mmol)、クロロ炭酸エチル(50 mg, 0.461 mmol)を加え、0℃にて30分攪拌した。この反応液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(55 mg, 1.45 mmol)の水(2ml)溶液を滴下し、室温にて3時間攪拌した。反応液に水素化ホウ素ナトリウム(60 mg, 1.59 mmol)の水(1ml)溶液を追加し、室温にて15分攪拌した。反応液に5%硫酸水素ナトリウム水を加え室温にて5分攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1：1→1：2)にて精製し、表題化合物を得た(87 mg, 67%)。

- 10 ¹H-NMR (400MHz in CDCl₃) δ 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 2.5, 1.7 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 2.5, 1.7 Hz), 6.69 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.15 (1H, dd, J = 4.0, 2.5 Hz), 4.81 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.68 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.62 (2H, d, J = 5.7 Hz), 2.43 (3H, s), 1.59 (1H, t, J = 5.7 Hz).
- 15

参考例 37

4-ヨードベンジルブロマイド



- 20 4-ヨードトルエン(10.0 g, 45.9 mmol)のジクロロメタン(70ml)溶液に、臭素(3.6 ml, 69.9 mmol)、30%過酸化水素水(5.2 g, 45.9 mmol)の水(70ml)溶液を順次室温にて加えた。この反応液を昇温し、加熱還流下、10時間激しく攪拌した(バス温 50℃)。

- 反応液を分液ロートに移し、クロロホルム(40ml)、水(20ml)を加え、有機層を水(150ml)にて3回洗浄した。有機層を0.5%亜硫酸水素ナトリウム水(150ml)、水(150ml)で順次洗浄し、減圧下溶媒を留去した(バス温25℃)。完全に留去する前にトルエン(50ml)を加え、濃縮する操作を2回行った。濃縮乾固し、残渣を真空下乾燥し、ヨードベンジルブロマイドを得た(12.1g)。
- 25

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.68 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.13 (d, 2H, J = 8.3 Hz)

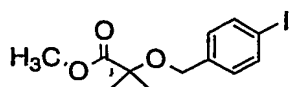
z), 4.23 (s, 2 H)

参考例 38

2-[(4-ヨードベンジル)オキシ]-2-メチルプロピオン酸

5 参考例 38-1

2-[(4-ヨードベンジル)オキシ]-2-メチルプロピオン酸メチル

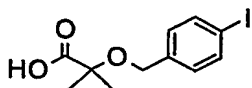


水素化ナトリウム (60% in parafin liquid) (2.22 g, 55.5 mmol) の DMF (2 ml) 懸濁液に、2-ヒドロキシイソ酪酸メチル (6.44 g, 54.5 mmol) の DMF (12 ml) 溶液を 20 分間かけて滴下した (内温 20℃)。反応液を、22~23℃にて 30 分攪拌した (bath 温 23℃)。この反応液に、4-ヨードベンジルブロミド (15.4 g, 51.9 mmol) の DMF (35ml) 溶液を 20 分間かけて滴下した (内温 22~26℃)。この反応液を、22~25℃にて 2 時間半攪拌した。反応液にトルエン (80ml)、水 (50ml) を加え 5 分攪拌後、分液ロートに移し分液した。有機層に水を加え洗淨した後、濃縮しメチルエステル体混合物を得た。この一部をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、表題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.66 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.14 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 4.40 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.50 (s, 6H)

20 参考例 38-2

2-[(4-ヨードベンジル)オキシ]-2-メチルプロピオン酸



参考例 38-1 の混合物を、THF (50ml)、メタノール (50ml) に溶解し、この溶液に、3 N 水酸化カリウム水溶液 (40ml) を加え、30℃にて 1 時間攪拌した。反応液にトルエン (70ml) を加え、分液ロートに移し (トルエン 10ml、水 20ml で洗い込み) 分液した。水層に濃塩酸 (約 17ml) を加え酸性 (pH 1~2) とし、トルエン (100ml) で抽出した。有機層を水 (60ml) にて洗淨後、濃縮乾固、真空下乾燥し、表題化合物の混合物を得た (12.9g)。表題化合物の混合物 (22.7g) をトルエン (7

0ml) に懸濁し、この懸濁液を 60℃ に昇温し溶解した。加熱用水浴の加熱を切り、除冷しながら攪拌した。45℃ にて結晶が析出しはじめたので、50℃ で 10 分間攪拌した。この懸濁液にヘキサン (70ml) を加え、50℃ にて 10 分攪拌した。加熱用水浴をはずし、室温にて 20 分、氷冷下にて 20 分攪拌した。析出した結晶を
5 濾取し、表題化合物 (21.0g) を得た。

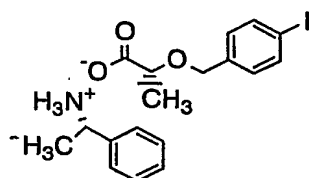
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.67 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.13 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 4.47 (s, 2H), 1.55 (s, 6H)

参考例 39

10 (2R)-2-[(4-ヨードベンジル)オキシ]プロピオン酸

参考例 39-1

(2R)-2-[(4-ヨードベンジル)オキシ]プロピオン酸 (1S)-1-フェニルエタナミン塩



(R)-乳酸メチル (116 mg, 1.12 mmol) の THF (20 ml) 溶液に水素化ナトリウム (6
15 0% in parafin liquid) (45 mg, 1.12 mmol) を 0℃ で加えて室温で 1.5 分攪拌した
後、参考例 37 の化合物 (300 mg, 1.12 mmol) を加えて、室温で 5 時間攪拌した。こ
の反応液に飽和塩化アンモニア水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出して、有機層を
無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。これに 3 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1
ml)、THF (1 ml)、メタノール (1 ml) を加えて、室温で 3 時間攪拌した。これにト
20 ルエン (3 ml) を加えて、水層を抽出した後、この水層を 1 N 塩酸で酸性にした (pH2)。
これにトルエン (3 ml) を加えて有機層を抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒
留去してカルボン酸体を得た (210 mg, 67%, 60 %ee)。このカルボン酸体 (100 mg)
に (S)-1-フェニルエチルアミン (40 mg) を加えて、クロロホルム (1.75 ml) 中、70
℃ で溶解させた。これにヘキサン (1.75 ml) を滴下した後、10 時間かけて 0℃ まで
25 冷却して、さらに 3 時間、0℃ で攪拌を行った。この時、析出した白色固体を濾取
して表題化合物を得た (85 mg, 63 %)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.61 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.4-7.2 (m, 5H), 7.

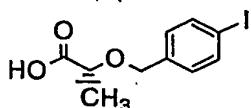
00 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 4.34 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 4.15 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 4.02 (q, 1H, 6.8 Hz), 3.71 (q, 1H, 6.8 Hz), 1.47 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 1.2 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz).

分析結果：光学純度 99.5%ee.

- 5 (分割条件：11.8 min、HPLC条件：カラム：CHIRALCEL OD-RH(5 μ m 6mm Φ x15cm)、溶出溶媒：A液 0.1%トリフルオロ酢酸/水、B液 アセトニトリル、A液：B液=2：1 (一定)、流速：1ml/min)、UV：254nm

参考例 39-2

(2R)-2-[(4-ヨードベンジル)オキシ]プロピオン酸



参考例 39-1 の化合物 (500mg, 1.17mmol) に水を加え、1N塩酸で酸性にした後(pH2)、トルエン(1ml)を加えて有機層を抽出してカルボン酸を得た(336 mg, 94 %, 1.1 mmol)。

LC-MS (Method B): r.t. 3.17 min., m/z 306 (M+1)

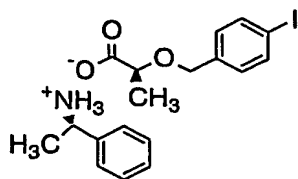
15

参考例 40

(2S)-2-[(4-ヨードベンジル)オキシ]プロピオン酸

参考例 40-1

(2S)-2-[(4-ヨードベンジル)オキシ]プロピオン酸 (1R)-1-フェニルエタナミン塩



(S)-乳酸メチル、(R)-1-フェニルエチルアミンを用いて、参考例 39-1 と同様に合成した。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.61 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.4-7.2 (m, 5H), 7.00 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 4.34 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 4.15 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 4.02 (q, 1H, 6.8 Hz), 3.71 (q, 1H, 6.8 Hz), 1.47 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 1.2 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz).

25

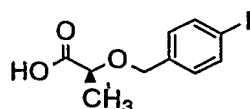
分析結果：光学純度 99.5%ee.

(分割条件:12.9 min、HPLC条件：カラム：CHIRALCEL OD-RH(5 μ m 6mm Φ x15cm)

溶出溶媒：A液 0.1%トリフルオロ酢酸/水、B液 アセトニトリル、A液：B液＝2：1（一定）、流速：1ml/min)、UV：254nm)

5 参考例 40-2

(2S)-2-[(4-ヨードベンジル)オキシ]プロピオン酸



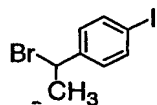
参考例 39-2 と同様に表題化合物を合成した。

LC-MS (Method B): r.t. 3.17 min., m/z 306 (M+1)

10

参考例 41

1-(1-ブロモエチル)-4-ヨードベンゼン

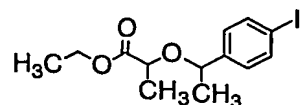


ヨードアセトフェノン(1g, 4.06 mmol)のTHF溶液(2ml)に、氷冷下、水素化ホ
 15 ウ素ナトリウム(356 mg, 9.41 mmol)の水(2ml)溶液を滴下し、室温にて3時間攪拌
 した。反応液に5%硫酸水素ナトリウム水を加え室温にて5分攪拌後、飽和炭酸水素
 ナトリウム水で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫
 酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト
 グラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝5：1)にて精製し、アルコール体を得た(690
 20 mg、収率68%)。アルコール体(350 mg, 1.41 mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液に、
 氷冷下、NBS(376 mg, 2.12 mmol)、トリフェニルホスフィン(480 mg, 1.83 mmol)
 を加えて室温にて3時間攪拌した。反応液に5%硫酸水素ナトリウム水を加え室温に
 て5分攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機
 層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。残渣
 25 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝5：1)にて精製
 し、表題化合物を得た(690 mg、収率80%)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.61 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.18 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 5.14 (c, 1H, J = 6.9 Hz), 2.01 (d, 3H, J = 6.9 Hz)

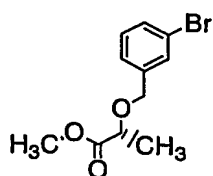
参考例 4 2

2-[1-(4-ヨードフェニル)エトキシ]プロパン酸エチル



- 5 (±)-乳酸エチル (64.8 mg, 0.549 mmol) のジメチルホルムアミド (1ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% in parafin liquid) (22 mg, 0.549 mmol) を 0℃ で加え、室温で 15 分攪拌した後、3-プロモベンジルブロマイド (170 mg, 0.549 mmol) を加えて、室温で 12 時間攪拌した。この反応液に酢酸エチルと飽和塩化アンモニア水溶液を加え有機層を抽出し、この時の水層を酢酸エチルで二回抽出し有機層にあわせた。
- 10 有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、溶媒留去した。シリカゲルカラムクロマトフィーで精製し (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1)、表題化合物を得た (10 mg, 5.2 %)。
- ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.67 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.04 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 4.45 (c, 1H, J = 6.5 Hz), 4.5-4.2 (m, 2H), 3.79 (c, 1H, J = 6.9 Hz), 1.47 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 1.33 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 7.1 Hz)
- 15

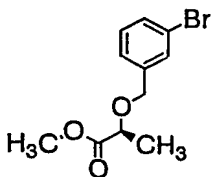
参考例 4 3



- (R)-乳酸メチルと3-プロモベンジルブロマイドを用いて参考例 4 2 と同様に表題化合物を合成した。
- 20

LC-MS (Method A): r. t. 2.27 min., m/z 273 (M+1)

参考例 4 4

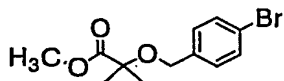


(S)-乳酸メチルと3-ブロモベンジルプロマイドを用いて参考例 4 2 と同様に表題化合物を合成した。

LC-MS (Method A): r.t. 2.27 min., m/z 273 (M+1)

5

参考例 4 5

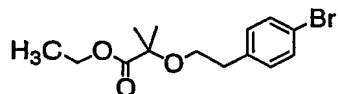


2-ヒドロキシイソ酪酸メチルと3-ブロモベンジルプロマイドを用いて参考例 4 2 と同様に表題化合物を合成した。

10 LC-MS (Method A): r.t. 2.37 min., m/z 287 (M+1)

参考例 4 6

2-[2-(4-ブロモフェニル)エトキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル



15 2-(4-ブロモフェニル)エタノール (1g, 5 mmol) の THF (15ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% in parafin liquid) (220 mg, 5.5 mmol) を 0℃ で加え、室温で 15 分攪拌した後、2-ブロモイソ酪酸エチル (1.08 g, 5.5 mmol) を加えて、室温で 12 時間攪拌した。この反応液に酢酸エチルと飽和塩化アンモニア水溶液を加え有機層を抽出し、この時の水層を酢酸エチルで二回抽出し有機層にあわせた。有機層を分取

20 し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、溶媒留去した。シリカゲルカラムクロマトフィーで精製し(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)、表題化合物を得た(240 mg, 15 %)。

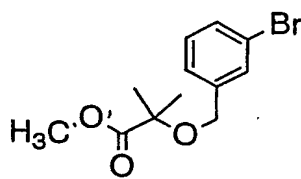
LC-MS (Method A): r.t. 2.55 min., m/z 315 (M+1)

25 実施例 1 A

2-メチル-2-[(3-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロ-ル-1-イル]プロプ-1-エン-1-イル}ベンジル)オキシ]プロピオン酸メチル

1A-1

5 2-(3-ブロモ-ベンジルオキシ)-2-メチル-プロピオン酸メチル



2-ヒドロキシイソ酪酸メチル (1 g, 4.0 mmol) のTHF (20 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% in parafin liquid) (115 mg, 4.8 mmol) を0℃で加え、室温で15分攪拌した後、3-ブロモベンジルブロマイド (567 mg, 4.8 mmol) を加えて、50℃で12時間攪拌した。この反応液に飽和塩化アンモニア水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトフィーで精製し (ヘキサン：酢酸エチル=10：1)、表題化合物を得た (520 mg, 52 %)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.56 (s, 1H), 7.40 (d, 1H, J = 7.9Hz), 7.29 (d, 1H, J = 7.9Hz), 7.20 (dd, 1H, J = 7.9, 7.9 Hz), 4.44 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.56 (s, 6H)

LC-MS (Method A): r.t. 2.30 min., m/z 287 (M+1)

1A-2

20 2-メチル-2-[(3-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロ-ル-1-イル]プロプ-1-エン-1-イル}ベンジル)オキシ]プロピオン酸メチル

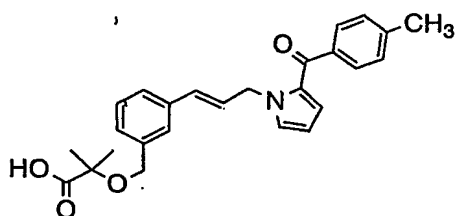
実施例1A-1の化合物 (300 mg, 1.05 mmol)、参考例1-3の化合物 (325 mg, 1.56 mmol)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム (20 mg, 0.039 mmol)、N,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (409 mg, 2.1 mmol) のジオキサン (1 ml) 溶液を65℃にて6時間攪拌した。反応液に5%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(ヘキサン：酢酸エチル = 10:1) にて分離し、表題化合物を得た (250 mg, 55%)。

LC-MS (method A) r.t. 2.63 min., m/z 432 (M+1)

5 実施例 1 B

2-メチル-2-[(3-[(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロ-ル-1-イル]プロプ-1-エン-1-イル]ベンジル)オキシ]プロピオン酸



10 実施例 1 A—2 (242 mg) を THF (1 ml) に溶解し、この THF 溶液にメタノール (1 ml)、3 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、ジエチルエーテルにて洗浄した。水層に 5% 硫酸水素カリウム水を加え弱酸性 (pH4) とし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮し、表題化合物を得た (195 mg, 80%)。

15 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.73 (d, 2H, J = 8.1Hz), 7.35 (s, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 5H), 7.05 (dd, 1H, J = 2.4, 1.7Hz), 6.77 (dd, 1H, J = 4.0, 1.7Hz), 6.51 (d, 1H, J = 16.0Hz), 6.45 (dt, 1H, J = 16.0, 5.0Hz), 6.21 (dd, 1H, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.20 (d, 2H, J = 5.0 Hz), 4.49 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.56 (s, 6H)

20 LC-MS (Method A): r.t. 2.44 min., m/z 418 (M+1)

実施例 1A、1B と同様にして、実施例 2A、2B ~ 10 の化合物を合成した。

実施例 2 A

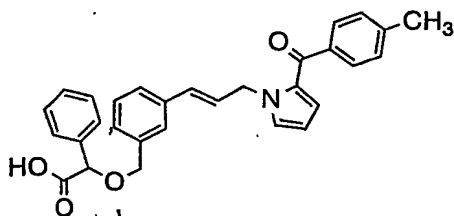
25 [(3-[(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロ-ル-1-イル]プロプ-1-エン-1-イル]ベンジル)オキシ](フェニル)酢酸メチル

LC-MS (method A) r.t. 2.66 min., m/z 480 (M+1)

実施例 2 B

[(3-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]プロップ-1-エン-1-イル}ベンジル)オキシ](フェニル)酢酸

5



LC-MS (Method A): r.t. 2.56 min., m/z 466 (M+1)

実施例 3 A

2-メチル-2-[(4-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]プロップ-1-エン-1-イル}ベンジル)オキシ]プロピオン酸メチル

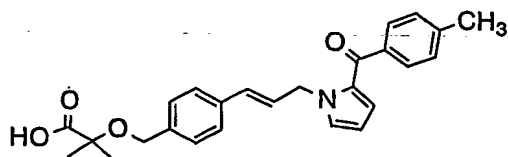
10

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.73 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.40-7.20 (m, 6H), 7.05 (dd, 1H, J = 2.4, 1.7 Hz), 6.77 (dd, 1H, J = 4.0, 1.7 Hz), 6.51 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 6.45 (dt, 1H, J = 16.0, 5.0 Hz), 6.21 (dd, 1H, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.20 (d, 2H, J = 5.0 Hz), 4.49 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.56 (s, 6H), LC-MS (method A): r.t. 2.71 min., m/z 432 (M+1)

15

実施例 3 B

2-メチル-2-[(4-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]プロップ-1-エン-1-イル}ベンジル)オキシ]プロピオン酸



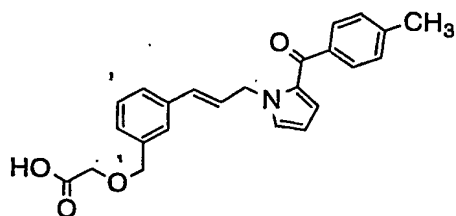
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.73 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.40-7.20 (m, 6H), 7.05 (dd, 1H, J = 2.4, 1.7 Hz), 6.77 (dd, 1H, J = 4.0, 1.7 Hz), 6.51 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 6.45 (dt, 1H, J = 16.0, 5.0 Hz), 6.21 (dd, 1H, J = 4.0, 2.4 Hz)

20

z), 5.20 (d, 2H, $J = 5.0$ Hz), 4.49 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.56 (s, 6H), L
C-MS (Method A): r.t. 2.53 min., m/z 418 (M+1)

実施例 4

- 5 [(3-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]プロプ-1-エン-1-イル}ベンジル)オキシ]酢酸



LC-MS (Method A): r.t. 2.35 min., m/z 390 (M+1)

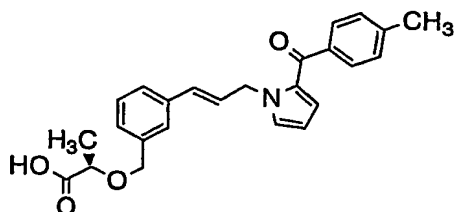
実施例 5 A

- 10 (2R)-2-[(3-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]プロプ-1-エン-1-イル}ベンジル)オキシ]プロピオン酸メチル

LC-MS (method A): r.t. 2.54 min., m/z 418 (M+1)

実施例 5 B

- 15 (2R)-2-[(3-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]プロプ-1-エン-1-イル}ベンジル)オキシ]プロピオン酸



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.73 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.34-7.20 (m, 6H), 7.05 (dd, 1H, $J = 2.4, 1.7$ Hz), 6.77 (dd, 1H, $J = 4.0, 1.7$ Hz), 6.50 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 6.45 (dt, 1H, $J = 16, 4.8$ Hz), 6.21 (dd, 1H, $J = 4.0, 2.4$ Hz), 5.20 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz), 4.63 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz), 4.51 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz), 4.08 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz), 2.42 (s, 3H), 1.48 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz).

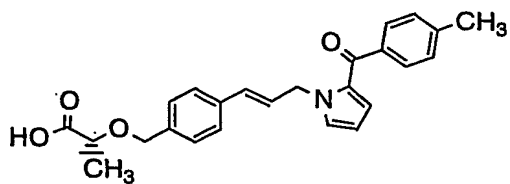
実施例 6 A

(2R)-2-[(4-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロ-ル-1-イル]プロプ-1-エン-1-イル}ベンジル)オキシ]プロピオン酸メチル

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.75 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.34 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.29–7.24 (m, 4H), 7.05 (dd, 1H, J = 2.4, 1.7 Hz), 6.77 (dd, 1H, J = 4.0, 1.7 Hz), 6.50 (d, 1H, J = 16 Hz), 6.45 (dt, 1H, J = 4.8 Hz), 6.20 (dd, 1H, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.20 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 4.65 (d, 1H, J = 12 Hz), 4.42 (d, 1H, J = 12 Hz), 4.08 (q, 1H, J = 6.8 Hz), 3.75 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.46 (d, 3H, J = 6.8 Hz)

実施例 6 B

(2R)-2-[(4-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロ-ル-1-イル]プロプ-1-エン-1-イル}ベンジル)オキシ]プロピオン酸



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.73 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.35 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.28 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.25 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.05 (dd, 1H, J = 2.4, 1.7 Hz), 6.77 (dd, 1H, J = 4.0, 1.7 Hz), 6.49 (d, 1H, J = 16 Hz), 6.45 (dt, 1H, J = 16, 4.9 Hz), 6.21 (dd, 1H, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.20 (d, 2H, J = 4.9 Hz), 4.65 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 4.52 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 4.08 (q, 1H, J = 6.8 Hz), 2.42 (s, 3H), 1.46 (d, 3H, J = 6.8 Hz)

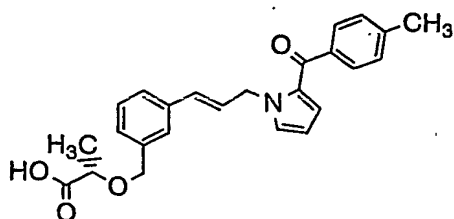
実施例 7 A

(2S)-2-[(3-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロ-ル-1-イル]プロプ-1-エン-1-イル}ベンジル)オキシ]プロピオン酸メチル

LC-MS (method A): r.t. 2.54 min., m/z 418 (M+1)

実施例 7 B

(2S)-2-[(3-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロ-ル-1-イル]プロプ-1-エン-1-イル}ベンジル)オキシ]プロピオン酸



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.73 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.34–7.20 (m, 6H), 7.05 (dd, 1H, J = 2.4, 1.7 Hz), 6.77 (dd, 1H, J = 4.0, 1.7 Hz), 6.50 (d, 1H, J = 16 Hz), 6.45 (dt, 1H, J = 16, 4.8 Hz), 6.21 (dd, 1H, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.20 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 4.63 (d, 1H, J = 11.5 Hz), 4.51 (d, 1H, J = 11.5 Hz), 4.08 (q, 1H, J = 6.8 Hz), 2.42 (s, 3H), 1.48 (d, 3H, J = 6.8 Hz).

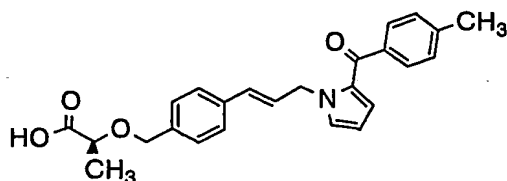
実施例 8A

(2S)-2-[(4-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロル-1-イル]プロプ-1-エン-1-イル}ベンジル)オキシ]プロピオン酸メチル

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.75 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.34 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.29–7.24 (m, 4H), 7.05 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, 1.7 Hz), 6.77 (dd, 1H, J = 4.0 Hz, 1.7 Hz), 6.50 (d, 1H, J = 16 Hz), 6.45 (dt, 1H, J = 4.8 Hz), 6.20 (dd, 1H, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.20 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 4.65 (d, 1H, J = 12 Hz), 4.42 (d, 1H, J = 12 Hz), 4.08 (q, 1H, J = 6.8 Hz), 3.75 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.46 (d, 3H, J = 6.8 Hz)

実施例 8B

(2S)-2-[(4-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロル-1-イル]プロプ-1-エン-1-イル}ベンジル)オキシ]プロピオン酸



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.73 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.35 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.28 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.25 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.05 (dd, 1H, J = 2.4, 1.7 Hz), 6.77 (dd, 1H, J = 4.0, 1.7 Hz), 6.49 (d, 1H, J = 16 Hz), 6.45 (dt, 1H, J = 16, 4.9 Hz), 6.21 (dd, 1H, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.20 (d, 2H, J

= 4.9 Hz), 4.65 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 4.52 (d, 1H, J = 11.7 Hz) 4.08 (q, 1H, J = 6.8 Hz), 2.42 (s, 3H), 1.46 (d, 3H, J = 6.8 Hz)

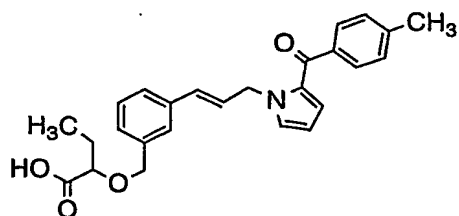
実施例 9 A

- 5 2-[(3-[(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]プロプ-1-エン-1-イル]ベンジル)オキシ]酪酸エチル

LC-MS (method A): r.t. 2.69 min., m/z 446 (M+1)

実施例 9 B

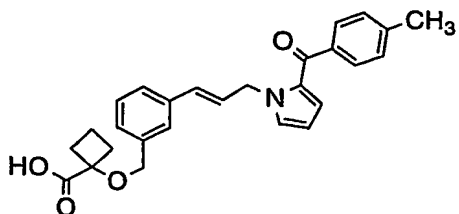
- 10 2-[(3-[(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]プロプ-1-エン-1-イル]ベンジル)オキシ]酪酸



LC-MS (Method A): r.t. 2.43 min., m/z 418 (M+1)

実施例 10

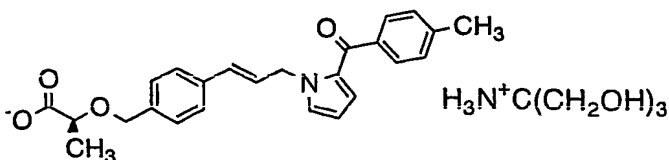
- 15 1-[(3-[(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]プロプ-1-エン-1-イル]ベンジルオキシ)]-シクロ酪酸



LC-MS (Method A): r.t. 2.51 min., m/z 430 (M+1)

実施例 11

- 20 (2S)-2-[(4-[(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]プロプ-1-エン-1-イル]ベンジル)オキシ]プロピオン酸 1,3-ジヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-2-アミニウム塩



実施例 8Bの化合物(400 mg, 0.99 mmol) のイソプロパノール(5 ml)溶液にトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(120 mg, 0.99 mmol)を加えて70℃で1時間攪拌した。これを6時間かけて室温にまで下げて結晶化し、白色結晶を得た。これを濾取して、表題化合物を得た(200 mg, 39 %)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.66 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.37 (dd, 1H, J = 2.5, 1.7 Hz), 7.34 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.31 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.25 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 6.69 (dd, 1H, J = 4.0, 1.7 Hz), 6.47 (dt, 1H, J = 15.9, 5.5 Hz), 6.38 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 6.23 (dd, 1H, J = 4.0, 2.5 Hz), 5.16 (brd, 2H, J = 5.5 Hz), 4.57 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 4.27 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 3.72 (q, 1H, J = 6.8 Hz), 3.39 (s, 6 H), 2.43 (s, 3H), 1.21 (d, 3H, J = 6.8 Hz)

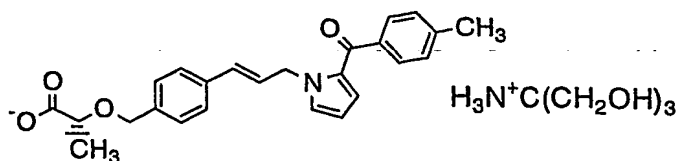
分析結果：光学純度 99.5%ee.

(分割条件：20.4min、HPLC条件：カラム：CHIRALCEL OD-RH(5 μm 6mmΦx15cm)

溶出溶媒：A液 0.1%トリフルオロ酢酸/水、B液 アセトニトリル、A液：B液=1：1 (一定)、流速：1ml/min)、UV：254nm)

実施例 1 2

(2R)-2-[(4-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]プロプ-1-エン-1-イル}ベンジル)オキシ]プロピオン酸 1,3-ジヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-2-アミニウム塩



実施例 1 1 と同様に実施例 6 Bの化合物を用いて表題化合物を合成した。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.66 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.37 (dd, 1H, J = 2.5, 1.7 Hz), 7.34 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.31 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.25 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 6.69 (dd, 1H, J = 4.0, 1.7 Hz), 6.47 (dt, 1H, J = 15.9, 5.5

Hz), 6.38 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 6.23 (dd, 1H, $J = 4.0, 2.5$ Hz), 5.16 (brd, 2H, $J = 5.5$ Hz), 4.57 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz), 4.27 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz), 3.72 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz), 3.39 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.21 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz)

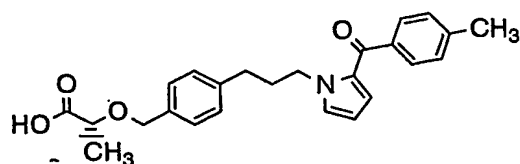
5 分析結果：光学純度 99.5%ee.

(分割条件：24.7 min、HPLC条件：カラム：CHIRALCEL OD-RH(5 μ m 6mm Φ x15cm)

溶出溶媒：A液 0.1%トリフルオロ酢酸/水、B液 アセトニトリル、A液：B液＝1：1 (一定)、流速：1ml/min)、UV：254nm)

10 実施例 13

(2R)-2-[(4-{3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]プロピル}]ベンジル)オキシ]プロピオン酸



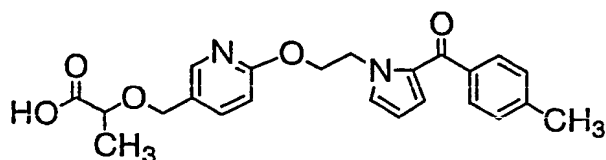
15 実施例 6Bの化合物 (200 mg, 0.496 mmol)を4 mlのメタノールに溶かして、20 mgの10 %パラジウム-炭素 (50 % wet) を加えて、室温で常圧水素下、3時間攪拌を行った。濾過をして、濾液の溶媒を減圧留去して、表題化合物を得た (200 mg, 99 %).

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.70 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.28–7.23 (m, 4H), 7.17 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 6.95 (dd, 1H, $J = 2.4, 1.7$ Hz), 6.73 (dd, 1H, $J = 4.0, 1.7$ Hz), 6.16 (dd, 1H, $J = 4.0, 2.4$ Hz), 4.60 (d, 2H, $J = 11$ Hz), 4.40 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 4.06 (q, 1H, $J = 7.0$ Hz), 2.63 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 2.42 (s, 3H), 2.11 (dt, 2H, $J = 7.2, 7.5$ Hz), 1.45 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz)

LC-MS (method A): r.t. 2.42 min., m/z 406 (M+1)

25 実施例 14

2-[(6-{2-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]エトキシ}ピリジン-3-イル)メトキシ]プロピオン酸



参考例 36 の化合物 (86 mg, 0.256 mmol) の THF (6ml) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (33 mg, 0.326 mmol)、塩化メタンスルホニル (38 mg, 0.332 mmol) を加え、反応液を 0℃ にて 20 分攪拌した。反応液を濾過して不溶物を取り除き、濾液 A を得た。

水素化ナトリウム (60% in parafin liquid) (30 mg, 0.75 mmol) の DMF (4ml) 懸濁液に、氷冷下、(±)-乳酸エチル (80 mg, 0.677 mmol) の DMF (1ml) 溶液を加え、この反応液を室温にて 30 分間攪拌した。氷冷下、この反応液に上記濾液 A を滴下後、反応液を室温にて 1 時間半攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 2 → 2 : 3) にて精製し、表題化合物のエチルエステル体混合物を得た (7 mg)。

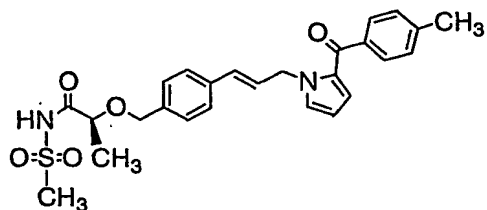
得られたエチルエステル体混合物 (7 mg) を THF (2 ml) に溶解し、この溶液に 2 N 水酸化リチウム水溶液 (2 ml)、メタノール (2 ml) を加え、反応液を室温にて 1 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に 5% 硫酸水素カリウム水、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え pH6 付近に調節し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、表題化合物を得た (5.5 mg、2 工程収率 5%)。

¹H-NMR (400MHz in CDCl₃) δ 8.09 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.71 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.60 (dd, 1H, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.25 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.03 (dd, 1H, J = 2.5, 1.7 Hz), 6.75 (dd, 1H, J = 4.0, 1.7 Hz), 6.69 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.15 (dd, 1H, J = 4.0, 2.5 Hz), 4.77 - 4.84 (m, 2H), 4.64 - 4.71 (m, 2H), 4.59 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 4.47 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 4.09 (q, 1H, J = 6.9 Hz), 2.42 (s, 3H), 1.48 (d, 3H, J = 6.9 Hz).

実施例 14 と同様の方法で、参考例 33-2、34-2 の化合物を用いて、実施例 1A、1B~10、16~19 の化合物を合成することもできる。

実施例 15

(2S)-2-[(4-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロル-1-イル]プロプ-1-エン-1-イル}ベンジル)オキシ]-N-(メチルスルフォニル)プロパンアミド



- 5 実施例 8 の化合物 (500 mg, 1.24 mmol) を 1,1-カルボニルビス-1H-イミダゾール (302 mg, 1.86 mmol)、メタンスルホニルアミド (130 mg, 1.36 mmol)、1,8-ジアザビシクロ [5,4,0] ウンデカ-7-エン (283 mg, 1.86 mmol) を DMF 溶液中、90℃ で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を
- 10 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 20:1) にて分離し、表題化合物を得た (210 mg, 35%)。LC-MS (method B) r.t. 3.98 min., m/z 481 (M+1)

実施例1A, 1Bと同様にして、実施例16～54の化合物を合成した。

表 7

実施例 No	構造式	¹ H-NMRデータ, LC-MSデータ
16		LC-MS (method B): r.t. 4.82 min., m/z 446 (M+1)
17		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7.74 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.34-7.20 (m, 6H), 7.05 (dd, 1H, J = 2.4, 1.7 Hz), 6.77 (dd, 1H, J = 4.0, 1.7 Hz), 6.47 (dt, 2H, J = 16, 4.8 Hz), 6.21 (dd, 1H, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.20 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 4.64 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.45-1.42 (m, 2H), 1.33-1.29 (m, 2H), LC-MS (method B): r.t. 4.51 min., m/z 416 (M+1)
18		LC-MS (method B): r.t. 4.55 min., m/z 418 (M+1)
19		LC-MS (method B): r.t. 4.49 min., m/z 416 (M+1)
20		LC-MS (method B): r.t. 4.59 min., m/z 418 (M+1)

表 8

93

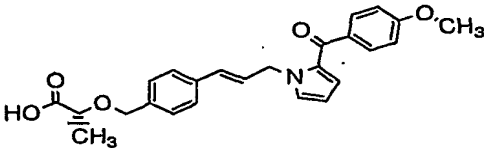
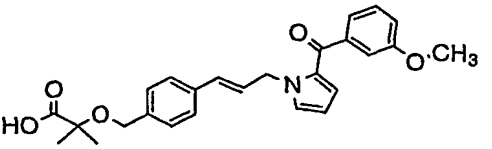
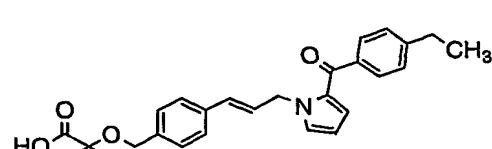
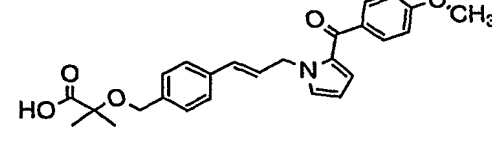
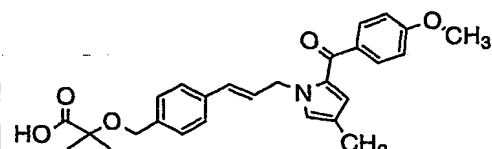
実施例 No	構造式	^1H -NMRデータ, LC-MSデータ
21		LC-MS (method B): r.t. 4.24 min., m/z 420 (M+1)
22		LC-MS (method B): r.t. 4.43 min., m/z 434 (M+1)
23		^1H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7.75 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.35 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.27 (d, 4H, J = 8.1 Hz), 7.05 (dd, 1H, J = 2.4, 1.7 Hz), 6.77 (dd, 1H, J = 4.0, 1.7 Hz), 6.48 (dt, 2H, J = 16, 5.0 Hz), 6.21 (dd, 1H, J = 4.0, 2.4 Hz), 5.20 (d, 2H, J = 5.0 Hz), 4.49 (s, 2H), 2.72 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 1.51 (s, 6H), 1.28 (t, 3H, J = 7.6 Hz), LC-MS (method B): r.t. 4.72 min., m/z 432 (M+1)
24		LC-MS (method B): r.t. 4.38 min., m/z 434 (M+1)
25		^1H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7.83 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.34 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.27 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 6.94 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.83 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.43 (dt, 2H, J = 16, 5.5 Hz), 5.12 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 4.48 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.54 (s, 6H), LC-MS (method B): r.t. 4.53 min., m/z 448 (M+1)

表 9

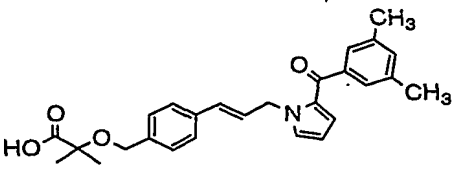
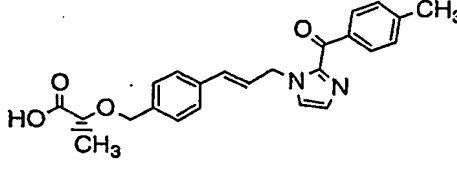
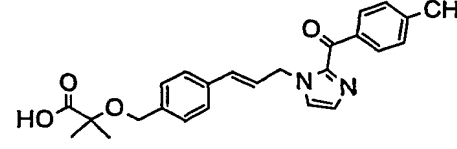
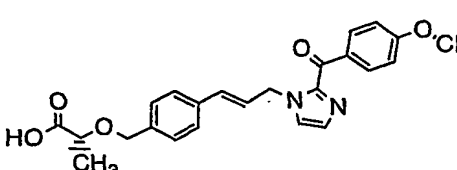
実施例 No	構造式	^1H -NMRデータ, LC-MSデータ
26		LC-MS (method B): r.t. 4.72 min., m/z 432 (M+1)
27		^1H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.17 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.36 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.28 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.27-7.26 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 6.55 (d, 1H, J = 16 Hz), 6.43 (dt, 1H, J = 16, 6.2 Hz), 5.23 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 11 Hz), 4.53 (d, 1H, J = 11 Hz), 4.07 (q, 1H, J = 6.9 Hz), 2.42 (s, 3H), 1.46 (d, 3H, J = 6.9 Hz), LC-MS (method B) r.t. 3.74 min., m/z 405 (M+1)
28		LC-MS (method B) r.t. 3.90 min., m/z 419 (M+1)
29		^1H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.32 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.36 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.29 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.26 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.97 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.56 (d, 1H, J = 16 Hz), 6.43 (dt, 1H, J = 16, 6.2 Hz), 5.20 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 4.65 (d, 1H, J = 11 Hz), 4.51 (d, 1H, J = 11 Hz), 4.08 (q, 1H, J = 6.9 Hz), 3.87 (s, 3H), 1.46 (d, 3H, J = 6.9 Hz), LC-MS (method B): r.t. 3.57 min., m/z 421 (M+1)

表 10

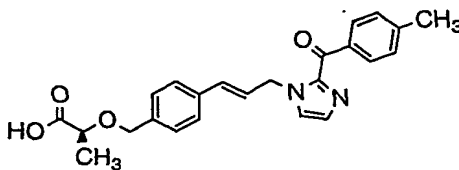
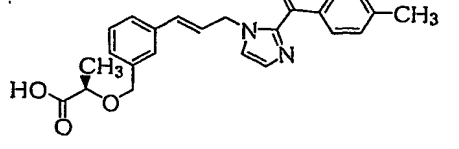
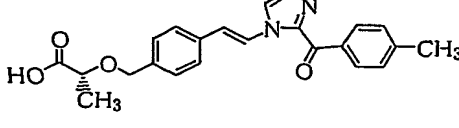
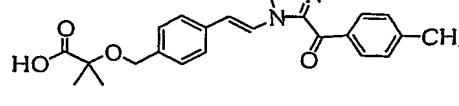
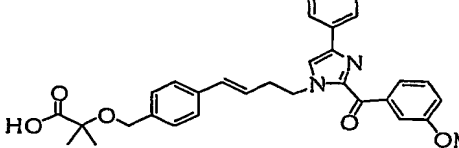
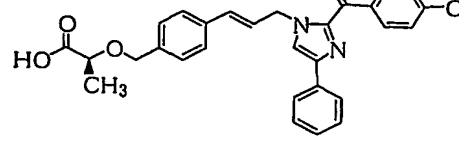
実施例 No	構造式	^1H -NMRデータ, LC-MSデータ
30		^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.17 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.36 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.28 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.27-7.26 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 6.55 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 6.43 (dt, 1H, $J = 16, 6.2$ Hz), 5.23 (d, 2H, $J = 6.2$ Hz), 4.61 (d, 1H, $J = 11$ Hz), 4.53 (d, 1H, $J = 11$ Hz), 4.07 (q, 1H, $J = 6.9$ Hz), 2.42 (s, 3H), 1.46 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), LC-MS (method B) r.t. 3.74 min., m/z 405 ($M+1$)
31		LC-MS (method B): r.t. 3.78 min., m/z 405 ($M+1$)
32		LC-MS (method B): r.t. 4.07 min., m/z 391 ($M+1$)
33		LC-MS (method B): r.t. 4.22 min., m/z 405 ($M+1$)
34		LC-MS (method B): r.t. 4.80 min., m/z 525 ($M+1$)
35		LC-MS (method B): r.t. 4.72 min., m/z 481 ($M+1$)

表 1 1

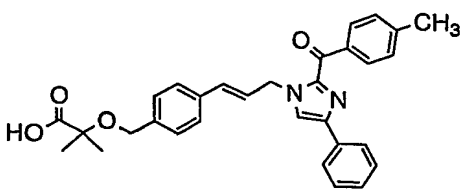
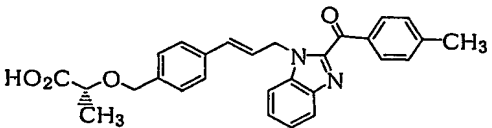
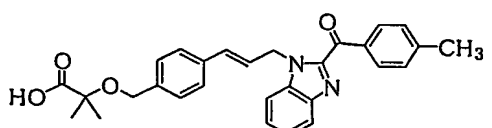
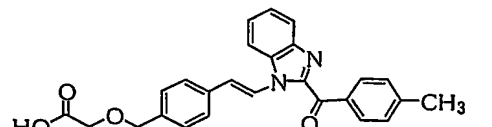
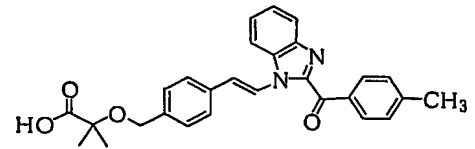
実施例 No	構造式	$^1\text{H-NMR}$ データ, LC-MSデータ
36		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.36 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.84 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.51 (s, 1H), 7.41–7.26 (m, 9H), 6.61 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 6.46 (dt, 1H, $J = 16, 6.2$ Hz), 5.27 (d, 2H, $J = 6.2$ Hz), 4.50 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.55 (s, 6H), LC-MS (method B): r.t. 4.88 min., m/z 495 ($M+1$)
37		LC-MS (method B) r.t. 4.36 min., m/z 455 ($M+1$)
38		LC-MS (method B): r.t. 4.53 min., m/z 469 ($M+1$)
39		LC-MS (method B): r.t. 4.30 min., m/z 441 ($M+1$)
40		LC-MS (method B): r.t. 4.66 min., m/z 455 ($M+1$)

表 1 2

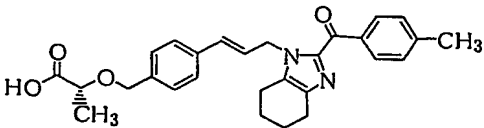
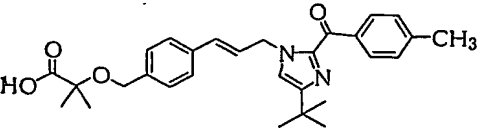
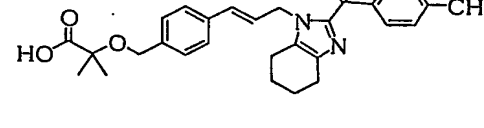
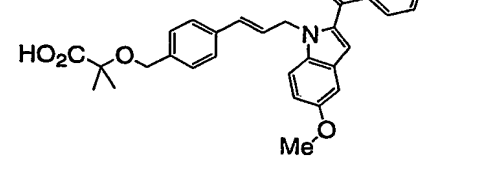
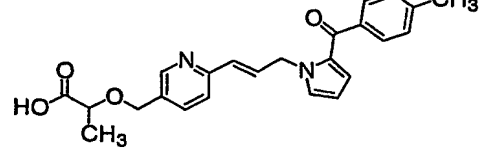
実施例 No	構造式	¹ H-NMRデータ, LC-MSデータ
41		LC-MS (method B) r.t. 3.72 min., m/z 459 (M+1)
42		LC-MS (method B): r.t. 4.36 min., m/z 475 (M+1)
43		LC-MS (method B): r.t. 3.80 min., m/z 473 (M+1)
44		LC-MS (method B): r.t. 4.35 min., m/z 498 (M+1)
45		LC-MS (method B): r.t. 3.32 min., m/z 405 (M+1)

表 1 3

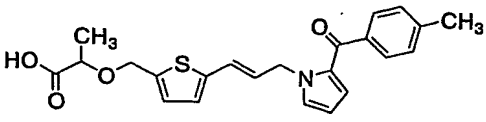
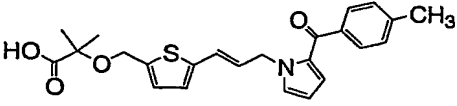
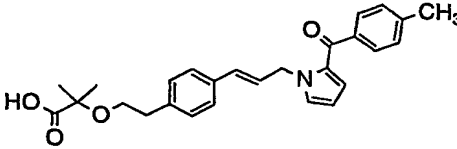
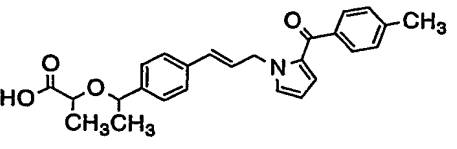
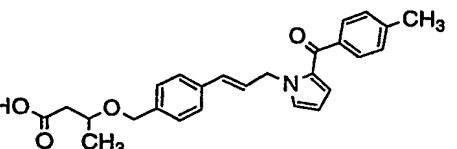
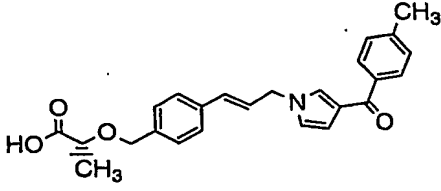
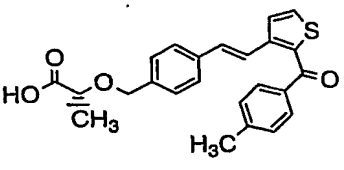
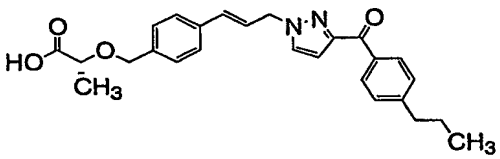
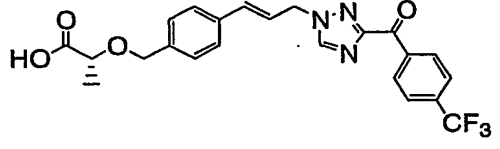
実施例 No	構造式	$^1\text{H-NMR}$ データ, LC-MSデータ
46		LC-MS (method B): r.t. 4.28 min., m/z 410 (M+1)
47		LC-MS (method B): r.t. 4.30 min., m/z 424 (M+1)
48		LC-MS (method B): r.t. 4.05 min., m/z 432 (M+1)
49		LC-MS (method B): r.t. 3.97 min., m/z 418 (M+1)
50		LC-MS (method B): r.t. 4.01min., m/z 418 (M+1)

表 1 4

実施例 No	構造式	¹ H-NMRデータ, LC-MSデータ
51		LC-MS (method B): r.t. 3.57min., m/z 404 (M+1)
52		LC-MS (method B): r.t. 3.95 min., m/z 407 (M+1)
53		LC-MS (method B): r.t. 4.49 min., m/z 433 (M+1)
54		LC-MS (method B): r.t. 4.09 min., m/z 460 (M+1)

実施例13と同様にして、実施例55～64の化合物を合成した。

表 1 5

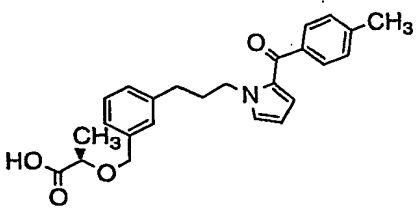
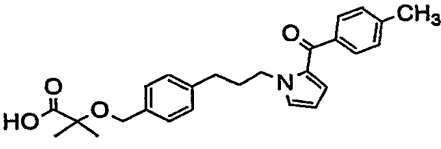
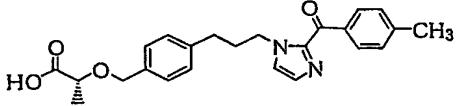
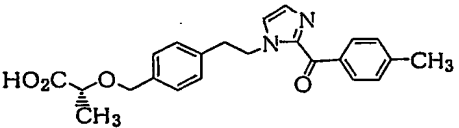
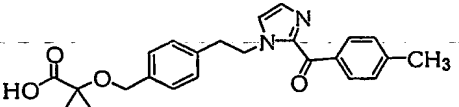
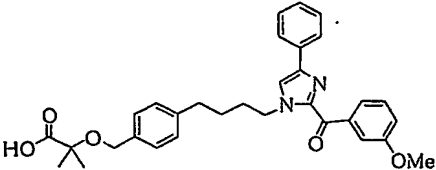
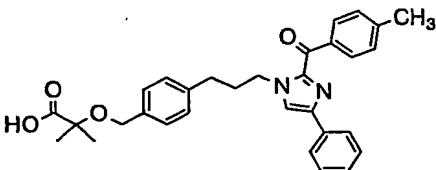
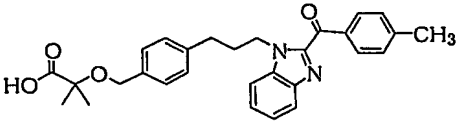
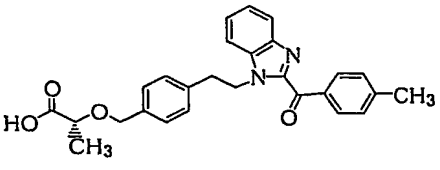
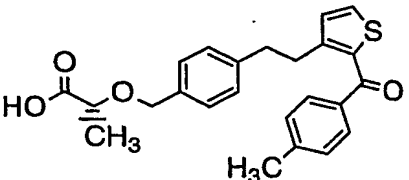
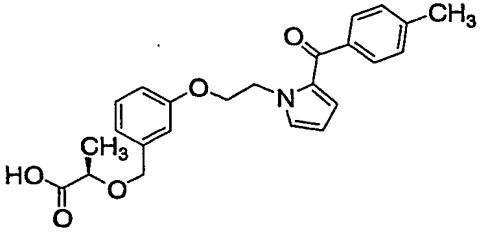
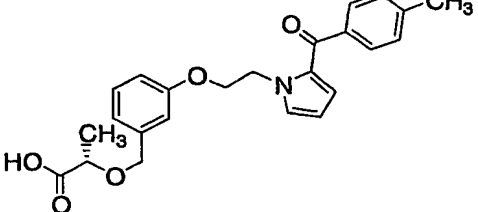
実施例 No	構造式	$^1\text{H-NMR}$ データ, LC-MS データ
55		LC-MS (method B): r.t. 4.45 min., m/z 406 (M+1)
56		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.70 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.28–7.23 (m, 4H), 7.17 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.05 (dd, 1H, J = 2.4, 1.7 Hz), 6.73 (dd, 1H, J = 4.0, 1.7 Hz), 6.15 (dd, 1H, J = 4.0, 2.4 Hz), 4.48 (s, 2H), 4.39 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.65 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.42 (s, 3H), 2.19–2.10 (m, 2H), 1.54 (s, 6H), LC-MS (method B): r.t. 4.61 min., m/z 420 (M+1)
57		LC-MS (method B): r.t. 3.72 min., m/z 407 (M+1)
58		LC-MS (method B): r.t. 3.51 min., m/z 393 (M+1)
59		LC-MS (method B): r.t. 3.65 min., m/z 407 (M+1)

表 1 6

実施例 No	構造式	¹ H-NMRデータ, LC-MSデータ
60		LC-MS (method B): r.t. 4.88 min., m/z 527 (M+1)
61		LC-MS (method B): r.t. 4.88 min., m/z 497 (M+1)
62		LC-MS (method B): r.t. 4.55 min., m/z 471 (M+1)
63		LC-MS (method B): r.t. 4.22 min., m/z 443 (M+1)
64		LC-MS (method B): r.t. 3.95 min., m/z 409 (M+1)

実施例14と同様にして、実施例65～66の化合物を合成した。

表 1 7

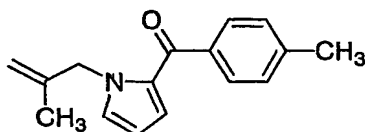
実施例 No	構造式	^1H -NMRデータ, LC-MSデータ
65		^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.70 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.26–7.25 (m, 3H), 7.14 (dd, 1H, $J = 2.4$, 1.7 Hz), 6.93–6.89 (m, 2H), 6.77 (dd, 1H, $J = 7.5$, 1.8 Hz), 6.77 (dd, 1H, $J = 4.0$, 1.7 Hz), 6.18 (dd, 1H, $J = 4.0$, 2.4 Hz), 4.77 (t, 2H, $J = 5.1$ Hz), 4.57 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 4.54 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 4.37 (t, 2H, $J = 5.1$ Hz), 4.07 (q, 1H, $J = 6.9$ Hz), 2.42 (s, 3H), 1.47 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), LC-MS (method B): r.t. 4.30 min., m/z 408 ($M+1$)
66		^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.70 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.26–7.25 (m, 3H), 7.14 (dd, 1H, $J = 2.4$, 1.7 Hz), 6.93–6.89 (m, 2H), 6.77 (dd, 1H, $J = 7.5$, 1.8 Hz), 6.77 (dd, 1H, $J = 4.0$, 1.7 Hz), 6.18 (dd, 1H, $J = 4.0$, 2.4 Hz), 4.77 (t, 2H, $J = 5.1$ Hz), 4.57 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 4.54 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 4.37 (t, 2H, $J = 5.1$ Hz), 4.07 (q, 1H, $J = 6.9$ Hz), 2.42 (s, 3H), 1.47 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), LC-MS (method B): r.t. 4.30 min., m/z 408 ($M+1$)

実施例 6 7

2-メチル-2-[(4-{(1E)-2-メチル-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]
 プロパン酸-1-エン-1-イル}ベンジル)オキシ]プロピオン酸

実施例 6 7-1

- 5 (4-メチルフェニル)[1-(2-メチルプロプ-2-エン-1-イル)-1H-ピロール-2-イル]メタ
 ノン

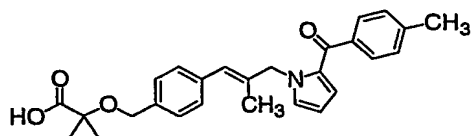


参考例 1-3 と同様に表題化合物を合成した。

- ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.71 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.24 (d, 2 H, J = 8.0
 10 Hz), 6.96 (dd, 1 H, J = 2.5, 1.7 Hz), 6.73 (dd, 1 H, J = 4.0, 1.7 Hz), 6.
 19 (dd, 1 H, J = 4.0, 2.5 Hz), 4.98 (s, 2 H), 4.83 (s, 1 H), 4.51 (s, 1 H),
 2.42 (s, 3 H), 1.74 (s, 3 H).

実施例 6 7-2

- 2-メチル-2-[(4-{(1E)-2-メチル-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]
 15 プロパン酸-1-エン-1-イル}ベンジル)オキシ]プロピオン酸



実施例 1 A、1 B と同様に表題化合物を合成した。

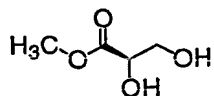
- ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.72 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.28 (d, 2 H, J = 8.1
 Hz), 7.24 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.19 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.04 (dd, 1 H,
 20 J = 2.5, 1.7 Hz), 6.76 (dd, 1 H, J = 4.0, 1.7 Hz), 6.22 (dd, 1 H, J = 4.0,
 2.5 Hz), 6.14 (s, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.56
 (s, 6 H).

実施例 6 8

- (2R)-3-ヒドロキシ-2-[(4-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]
 25 プロプ-1-エン-1-イル}ベンジル)オキシ]プロピオン酸

実施例 6 8-1

(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピオン酸メチル

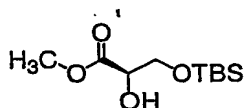


メチル α , β -イソプロピリデン-L-グリセレート (1 g, 6.24 mmol) を酢酸 (14 ml)、水 (6 ml) に溶解させ、室温下18時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をトルエンで3回共沸させ、表題化合物を得た (610.6 mg, 81 %)。

- 5 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.29 (dd, 1 H, $J = 3.8, 3.3$ Hz), 3.91 (dd, 1 H, $J = 11.7, 3.3$ Hz), 3.85 (dd, 1 H, $J = 11.7, 3.8$ Hz), 3.84 (s, 3 H).

実施例 68-2

(2R)-3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2-ヒドロキシプロピオン酸メチル

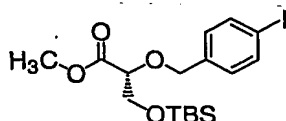


- 10 実施例 68-1 (308 mg, 2.57 mmol) を塩化メチレン (10 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (704 mg, 6.95 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (33 mg, 0.27 mmol)、*t*-ブチルジメチルシリルクロライド (524 mg, 3.48 mmol) を加えた。室温下2時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た (356 mg, 57 %)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.22 (ddd, 1 H, $J = 8.1, 3.1, 3.1$ Hz), 3.93 (dd, 1 H, $J = 10.4, 3.1$ Hz), 3.86 (dd, 1 H, $J = 10.4, 3.1$ Hz), 3.79 (s, 3 H), 3.02 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz), 0.87 (s, 9 H), 0.06 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H).

20 実施例 68-3

(2R)-3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2-[(4-ヨードベンジル)オキシ]プロピオン酸メチル



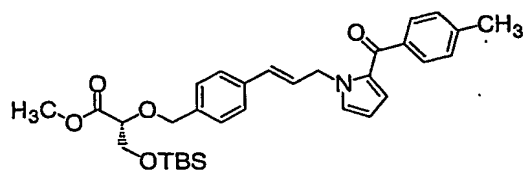
実施例 68-2 を用いて参考例 42 と同様に表題化合物を得た。

- 25 LC-MS (method B) r.t. 4.74 min., m/z 451 ($M+1$)

実施例 68-4

(2R)-3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2-[(4-{(1E)-3-[2-(4-メチルベン

ゾイル)-1H-ピロール-1-イル]プロプ-1-エン-1-イル}ベンジル)オキシ]プロピオン
酸酸メチル

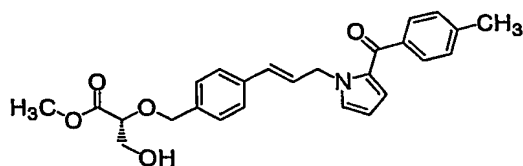


実施例 68-3 を用いて実施例 1A と同様に表題化合物を得た。

5 LC-MS (method B) r.t. 4.97 min., m/z 548 (M+1)

实施例 68-5

(2R)-3-ヒドロキシ-2-[(4-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]プロピ-1-エン-1-イル}ベンジル)オキシ]プロピオン酸メチル

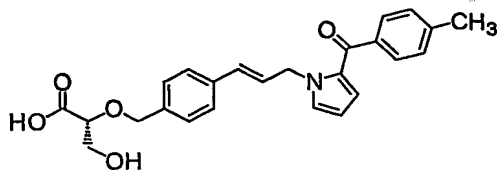


10 実施例 68-4 (260 mg, 0.48 mmol) を、THF (5 ml) に溶解させ、*n*-テトラブチルアンモニウムフルオリド (1mol/l in THF) (1.5 ml, 0.72 mmol) を氷冷下加えた。氷冷下1時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルにて抽出した。有機層は、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、表題化合物を得た。

15 LC-MS (method B) r.t. 3.99 min., m/z 434 (M+1)

实施例 68-6

(2R)-3-ヒドロキシ-2-[(4-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]プロピ-1-エン-1-イル}ベンジル)オキシ]プロピオン酸



20 実施例 6 8 - 5 を用いて実施例 1 B と同様に表題化合物を得た。

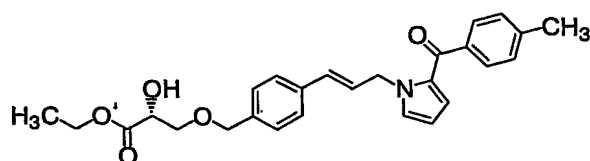
LC-MS (method B) r.t. 3.84 min., m/z 420 (M+1)

実施例 6 9

(2R)-2-ヒドロキシ-3-[(4-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]プロプ-1-エン-1-イル}ペンジル)オキシ]プロピオン酸

実施例 6 9 - 1

- 5 (2R)-2-ヒドロキシ-3-[(4-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]プロプ-1-エン-1-イル}ペンジル)オキシ]プロピオン酸エチル

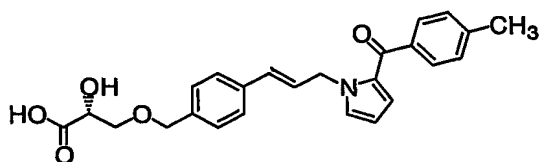


- 10 参考例 3 3 の化合物 (36 mg, 0.11 mmol) と (R)-(+)-エチルグリシデート (25 mg, 0.22 mmol) に過塩素酸リチウム (14 mg, 0.13 mmol) を加え、60℃に昇温し3時間攪拌した。室温に冷却後、水を加えジエチルエーテルにて抽出し、有機層は水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、表題化合物を得た。

LC-MS (method B) r.t. 3.97 min., m/z 448 (M+1)

実施例 6 9 - 2

- 15 (2R)-2-ヒドロキシ-3-[(4-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]プロプ-1-エン-1-イル}ペンジル)オキシ]プロピオン酸

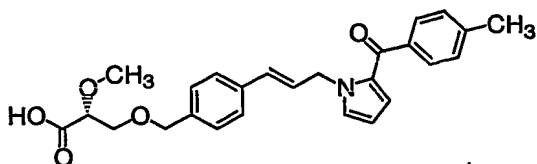


実施例 6 9 - 1 の化合物を用いて実施例 1 B と同様に表題化合物を得た。

LC-MS (method B) r.t. 3.76 min., m/z 420 (M+1)

実施例 7 0

(2R)-2-メトキシ-3-[(4-{(1E)-3-[2-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-1-イル]プロプ-1-エン-1-イル}ペンジル)オキシ]プロピオン酸



実施例 69-2 (24 mg, 0.05 mmol) を THF (1 ml) に溶解させ、水素化ナトリウム (5 mg, 0.11 mmol) を氷冷下に加え、室温まで昇温し、30分攪拌した後、ヨウ化メチル (15 mg, 0.11 mmol) を加えた。室温下2時間攪拌した後、5%硫酸水素カリウム水溶液を加えて酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して表題化合物を得た。

LC-MS (method B) r.t. 3.78 min., m/z 434 (M+1)

実施例 71

10 PPAR α または γ アゴニスト活性の評価

レポータープラスミドの作成

ヒト PPAR α のリガンド結合領域 (アミノ酸残基 167-468 を含む) をコードする遺伝子断片、またはヒト PPAR γ のリガンド結合領域 (アミノ酸残基 204-505 を含む) をコードする遺伝子断片取得を、酵母 GAL4 蛋白の DNA 結合領域を含む発現ベクター-pM (クローンテック) のマルチクローニングサイトに挿入し、GAL4 蛋白 DNA 結合領域とヒト PPAR α または γ リガンド結合領域の融合蛋白を発現するベクタープラスミドを得た。

レポータープラスミドとして、ホタルルシフェラーゼ遺伝子を含む pGL3-basic ベクター (プロメガ) に GAL4 蛋白応答配列 UAS とウサギ β グロビンプロモーターを挿入したものを用いた。

形質転換効率の補正用に、lacZ 遺伝子を含むプラスミド p β gal control (クローンテック) を用いた。

ルシフェラーゼアッセイ

COS-1 細胞は、5%活性炭・デキストラン処理ウシ胎児血清 (ギブコ) を含むフェノールレッド不含ダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) (ギブコ) を用い、5%二酸化炭素存在下、37℃で培養した。COS-1 細胞を 24 ウェルプレートに 5×10^4 個/ウェルの密度で播種し、一晚培養した。培地を 5%活性炭・デキストラン処理ウシ胎児血清不含培地に交換し、1 ウェル当たり、GAL4-PPA

R α または γ 発現プラスミド5 ng、レポータープラスミド 50 ng、p β gal control 350 ngのDNAをリポフェクトアミンプラス試薬（ギブコ）を用いてトランスフェクションした。4時間培養後、培地を5%活性炭・デキストラン処理ウシ胎児血清含有培地に交換し、本発明化合物を最終濃度1 μ Mまたは10 μ Mとなるように添加した。24時間培養後、ルシフェラーゼアッセイシステム（プロメガ）添付の細胞溶解液を用いて細胞を溶解し、同添付のルシフェラーゼ測定試薬を用いて、ルミノメーターにてルシフェラーゼ活性を測定した。 β -ガラクトシダーゼ活性は、 β -ガラクトシダーゼ酵素測定システム（プロメガ）を用いて測定し、形質転換効率を補正した。

- 10 PPAR α または γ アゴニスト活性は、対照として溶媒（DMSO）を添加したウェルのルシフェラーゼ活性を1とした相対活性で示した。各10 μ MでのPPAR α アゴニスト活性、PPAR γ アゴニスト活性は以下の表18に示した。

表18

被験物質 (実施例 番号)	PPAR α アゴ ニスト活性 (10 μ M)	PPAR γ アゴ ニスト活性 (10 μ M)	被験物質 (実施例 番号)	PPAR α アゴ ニスト活性 (10 μ M)	PPAR γ アゴ ニスト活性 (10 μ M)
1B	8.0	4.7	5B	11.6	5.4
2B	7.8	5.6	6B	10.1	5.5
3B	12.6	7.5	7B	10.8	2.9
4B	12.6	3.4	9B	8.6	5.3
27	16.2	9.9	29	12.5	7.3
38	11.6	4.7	51	17.7	8.9

実施例72

実施例に記載の被検物質を0.5% カルボメチルセルローズ溶液に溶解または懸濁し、7から8週齢の雄性db/dbマウスに最終投与量として、30 mg/kgとなるよう1日1回2週間強制経口投与した。最終日に、尾静脈より採取した血液に直ちに過塩素酸を添加して除蛋白処置を施した後、グルコースCIIテストワコー（和光純薬工業）を用いて血糖値を測定した。これを以下の表19に示した。

血糖降下作用は、以下の計算式により導いた。

$$\text{血糖降下作用(\%)} = \frac{\text{Vehicleの血糖値(最終日)} - \text{被検物質投与群の血糖値(最終日)}}{\text{Vehicleの血糖値(最終日)}} \times 100$$

5 表 1 9

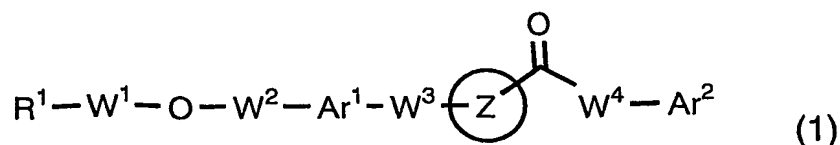
被験物質（実施例番号）	血糖降下作用（％）
実施例 1 B	2 1 . 2
実施例 3 B	1 7 . 8
実施例 6 B	6 3 . 3
実施例 1 1	6 4 . 4
実施例 2 7	5 1 . 0
実施例 2 9	4 3 . 0
実施例 3 8	1 8 . 2

産業上の利用可能性

本発明に係わる新規ヘテロアリアル誘導体（1）またはその薬学的に許容される塩は、糖尿病治療薬、または予防薬、あるいは血糖調節剤として使用しうる。

請求の範囲

1. 式(1)



5 (式中、環Zは、置換されていてもよいヘテロアリールを表し、

R¹ は、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい環状アミノカルボニル基、置換されていてもよいアルキルスルホニルカルバモイル基、置換されていてもよいアリールスルホニルカルバモイル基、またはテトラゾリル基を表し、

10 W¹ およびW² は、置換されていてもよい低級アルキレンを表し、

Ar¹ は、置換されていてもよいアリーレン、または置換されていてもよいヘテロアリーレンを表し、

W³ は、単結合、低級アルキレン、低級アルケニレン、または-Y¹-W⁵- (式中、Y¹ は、酸素原子、硫黄原子、-S(O)-または-S(O)₂-を表し、

15 W⁵ は、低級アルキレン、または低級アルケニレンを表す) を表し、

W⁴ は、単結合、-NR¹⁰-, -NR¹⁰-W⁶- (式中、R¹⁰ は、水素原子、または置換されていてもよい低級アルキルを表し、W⁶ は、低級アルキレンを表す)、低級アルキレン、または低級アルケニレンを表し、

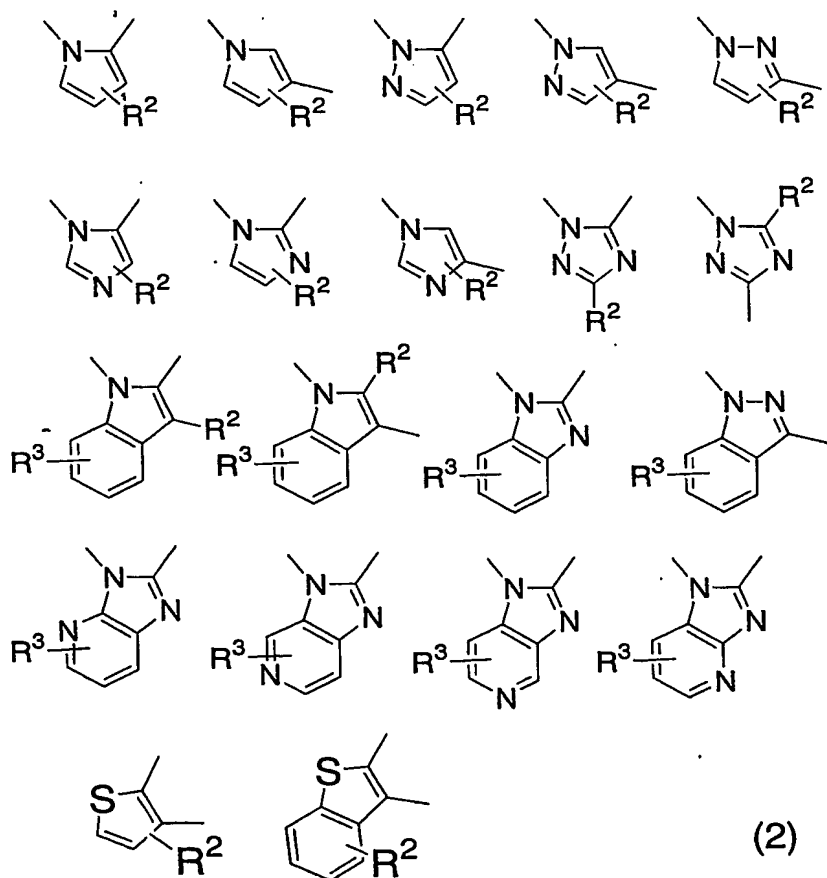
20 Ar² は、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表す) で表されるヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

2. W³ が低級アルキレン、低級アルケニレン、または-Y¹-W⁵- (式中、Y¹ は、酸素原子、硫黄原子、-S(O)-または-S(O)₂-を表し、W⁵ は、低級アルキレン、または低級アルケニレンを表す) である請求項1記載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

3. 環Zが置換されていてもよいピロール環、置換されていてもよいピラゾール環、置換されていてもよいイミダゾール環、置換されていてもよいトリアゾール環、置換されていてもよいインドール環、置換されていてもよいインダゾール環、また

- は置換されていてもよいベンズイミダゾール環であり、 W^3 が $C_1 - C_5$ アルキレン、 $C_2 - C_5$ アルケニレン、または $-Y^{1'} - W^{5'} -$ (式中、 $Y^{1'}$ は、酸素原子、または硫黄原子であり、 $W^{5'}$ が $C_1 - C_5$ アルキレン、または $C_2 - C_5$ アルケニレンである) であり、 W^4 が単結合、 $-NR^{10} -$ 、 $C_1 - C_4$ アルキレン、または $C_2 - C_4$ アルケニレンである請求項 1 記載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

4. 環 Z が、式 (2)



(2)

- (式中、 R^2 は、一つあるいは複数あってもよく、独立して水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよいチオールを表し、 R^3 は、一つあるいは複数あってもよく、独立して水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいチオール、置換されていてもよいヒドロキシ、置換されていてもよい非芳香族複素環、置換されていてもよいアミノ、置換されて

いてもよいアシル、またはアルキルスルホニルを表し、結合の方向はいずれであってもよい。) のいずれか一つである請求項 1 記載のヘテロアリール化合物、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

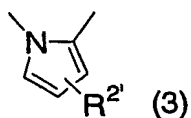
5 5. 環 Z が、置換されていてもよいピロール環、置換されていてもよいイミダゾール環、または置換されていてもよいベンズイミダゾール環である請求項 1, 2 いずれか記載のヘテロアリール化合物、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

10 6. W^1 および W^2 が、置換されていてもよい直鎖の $C_1 - C_3$ アルキレン基、または置換されていてもよい、環状構造を含む $C_3 - C_6$ アルキレン基である請求項 1 ~ 3 いずれか記載のヘテロアリール化合物、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

15 7. W^1 および W^2 が置換されていてもよいメチレン、またはエチレンであり、 W^3 が、直鎖の $C_2 - C_4$ アルキレン、 $C_3 - C_4$ アルケニレン、または $-Y^{1''} - W^{5''} -$ (式中、 $Y^{1''}$ が酸素原子であり、 $W^{5''}$ が直鎖の $C_2 - C_4$ アルキレンである) であり、 W^4 が、単結合、 $-NR^{10}-$ 、メチレン、またはトランスビニレンである請求項 1 ~ 3 いずれか記載のヘテロアリール化合物、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

20 8. Ar^1 が、置換されていてもよいフェニレンであり、置換様式として、 W^2 が W^3 の結合位置に対しメタ位またはパラ位である請求項 1 ~ 6 いずれか記載のヘテロアリール化合物、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

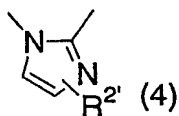
9. 環 Z が式 (3)



25 (式中、 $R^{2'}$ が一つあるいは複数あってもよく、独立して水素原子、メチル、置換されていてもよいフェニル、または置換されていてもよいヘテロアリールである) であり、 R^1 がカルボキシ基、置換されていてもよいアルキルスルホニルカルバモイル基、またはテトラゾリル基であり、 W^1 および W^2 が置換されていてもよいメチレン、またはエチレンであり、 Ar^1 が置換されていてもよいフェニレンであり、 W^3 が直鎖の $C_2 - C_4$ アルキレン、または $C_3 - C_4$ アルケニレンであり

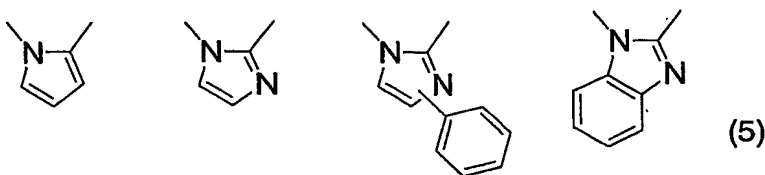
、 Ar^2 が置換されていてもよいフェニルである請求項 1 記載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

10. 環Zが式(4)



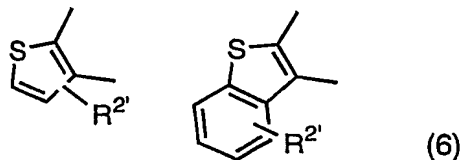
- 5 (式中、 $R^{2'}$ が一つあるいは複数あってもよく、独立して水素原子、メチル、置換されていてもよいフェニル、または置換されていてもよいヘテロアリールである) であり、 R^1 がカルボキシ基、置換されていてもよいアルキルスルホニルカルバモイル基、またはテトラゾリル基であり、 W^1 および W^2 が置換されていてもよいメチレン、またはエチレンであり、 Ar^1 が置換されていてもよいフェニレンであり、 W^3 が直鎖の $C_2 - C_4$ アルキレン、または $C_3 - C_4$ アルケニレンであり、 Ar^2 が置換されていてもよいフェニルである請求項 1 記載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

1.1. 環Zが式(5)



- 15 のいずれか一つであり、 R^1 がカルボキシ基であり、 W^1 が置換されていてもよいメチレン、またはエチレンであり、 W^2 がメチレンであり、 Ar^1 がフェニレンであり、 W^3 がプロペニレンまたはプロピレンであり、 Ar^2 が置換されていてもよいフェニルである請求項 1 記載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

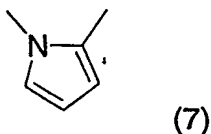
20 12. 環Zが式(6)



(式中、 $R^{2'}$ が一つあるいは複数あってもよく、独立して水素原子、メチル、置換されていてもよいフェニル、または置換されていてもよいヘテロアリールである

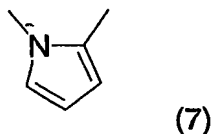
- 5) のいずれか一つであり、 R^1 がカルボキシ基であり、 W^1 が置換されていてもよいメチレン、またはエチレンであり、 W^2 がメチレンであり、 Ar^1 がフェニレンであり、 W^3 がプロペニレンまたはプロピレンであり、 Ar^2 が置換されていてもよいフェニルである請求項 1 記載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

13. 環Zが式(7)



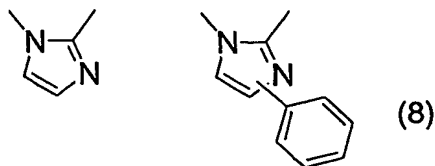
- 10 であり、 R^1 がカルボキシ基であり、 W^1 が置換されていてもよいメチレン、 W^2 がメチレンであり、 Ar^1 がフェニレンであり、 W^3 がプロペニレンまたはプロピレンであり、 Ar^2 が置換されていてもよいフェニルである請求項 1 記載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

14. 環Zが式(7)



- 15 であり、 R^1 がカルボキシ基であり、 W^1 が炭素数 1 から 3 のアルキル基で置換されていてもよいメチレンであり、 W^2 がメチレンであり、 Ar^1 がフェニレンであり、 W^3 がプロペニレンまたはプロピレンであり、 Ar^2 が炭素数 1 から 3 のアルキル基もしくは炭素数 1 から 3 のアルコキシ基で置換されていてもよいフェニルである請求項 1 記載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

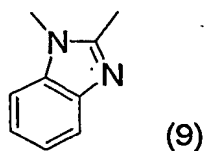
20 15. 環Zが式(8)



のいずれか一つであり、 R^1 がカルボキシ基であり、 W^1 が炭素数 1 から 3 のアルキル基で置換されていてもよいメチレンであり、 W^2 がメチレンであり、 Ar^1 がフェニレンであり、 W^3 がプロペニレンまたはプロピレンであり、 Ar^2 が炭素

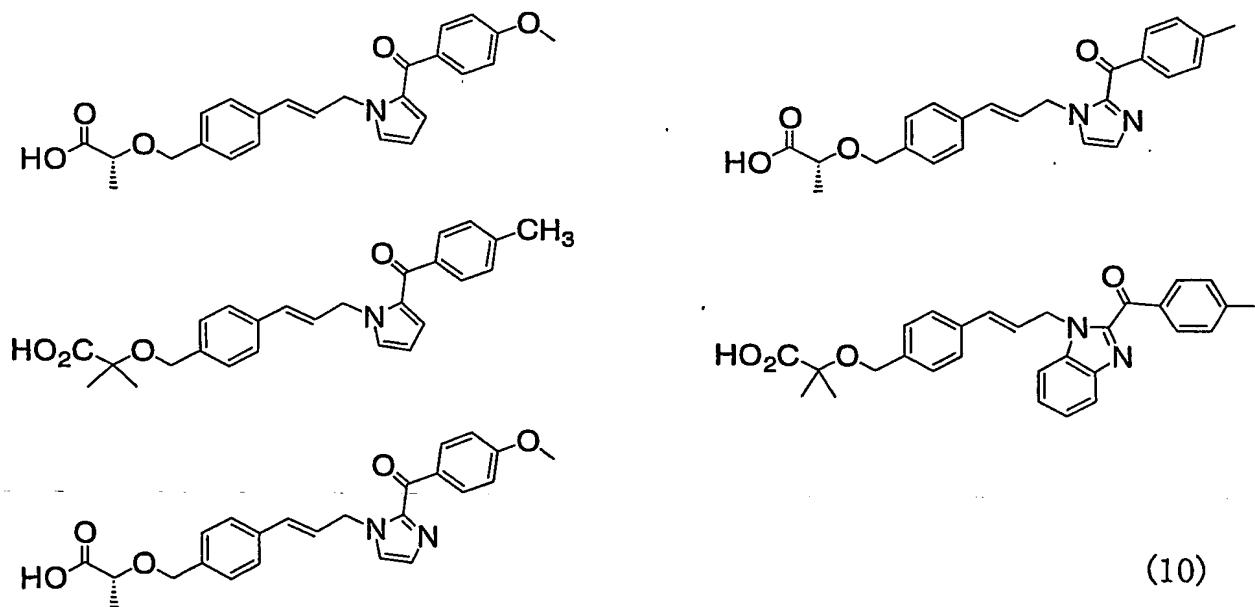
数 1 から 3 のアルキル基もしくは炭素数 1 から 3 のアルコキシ基で置換されていて
もよいフェニルである請求項 1 記載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグま
たはそれらの薬学上許容される塩。

16. 環Zが式(9)



であり、 R^1 がカルボキシル基であり、 W^1 が炭素数 1 から 3 のアルキル基で置換
されていてもよいメチレンであり、 W^2 がメチレンであり、 Ar^1 がフェニレンで
あり、 W^3 がプロペニレンであり、 Ar^2 が炭素数 1 から 3 のアルキル基もしくは
炭素数 1 から 3 のアルコキシ基で置換されていてもよいフェニルである請求項 1 記
載のヘテロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩
。

17. 式(10)で表されるの化合物のうちのいずれかである請求項 1 記載のヘテ
ロアリール誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010282

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D207/333, A61K31/40, A61K31/4164, A61K31/4184, A61P3/10, A61P43/00, C07D233/64, C07D235/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D207/33, A61K31/40, A61K31/4164, A61K31/4184, A61P3/10, A61P43/00, C07D233/64, C07D235/123

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG), CAS (STN), MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-121186 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 23 April, 2002 (23.04.02), & WO 01/90067 A1 & EP 1284260 A1 & US 2003-144338 A1	1-17
A	WO 02/661 A1 (Pfizer Products Inc.), 03 January, 2002 (03.01.02), & JP 2004-501922 A & EP 1294724 A1 & US 2002-68746 A1	1-17
A	JP 2001-514631 A (Novo Nordisk A/S), 11 September, 2001 (11.09.01), & WO 98/40385 A1 & EP 973778 A1 & US 6177443 B1	1-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 October, 2004 (12.10.04)

Date of mailing of the international search report
22 November, 2004 (22.11.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010282

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	M. Guerre-Millo et al., "Peroxisome Proliferator activated Receptor α Activators Improve Insulin Sensitivity and Reduce Adiposity", J.Biol.Chem., Vol.275, No.22, 2000, pages 16638 to 16642	1-17
A	T.M. Willson et al., "The PPARs: From Orphan Receptors to Drug Discovery", J. Medical Chemistry, Vol.43, No.4, 2000, pages 527 to 550	1-17

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D207/333, A61K31/40, A61K31/4164, A61K31/4184, A61P3/10, A61P43/00, C07D233/64, C07D235/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D207/33, A61K31/40, A61K31/4164, A61K31/4184, A61P3/10, A61P43/00, C07D233/64, C07D235/123

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

WPI (DIALOG)、BIOSIS (DIALOG)、CAS (STN)、MEDLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2002-121186 A (武田薬品工業株式会社) 2002.04.23 & WO 01/90067 A1 & EP 1284260 A1 & US 2003-144338 A1	1-17
A	WO 02/661 A1 (ファイザー・プロダクツ・インク) 2002.01.03 & JP 2004-501922 A & EP 1294724 A1 & US 2002-68746 A1	1-17

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12.10.2004

国際調査報告の発送日

22.11.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

加藤 浩

4C

9050

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2001-514631 A (ノボ ノルディクス アクテ イーゼルスカブ) 2001. 09. 11 & WO 98/40385 A1 & EP 973778 A1 & US 6177443 B1	1-17
A	M. Guerre-Millo et al., "Peroxisome Proliferator activated Receptor α Activators Improve Insulin Sensitivity and Reduce Adiposity" J. Biol. Chem., vol. 275, no. 22, 2000, p. 16638- 16642	1-17
A	T. M. Willson et al., "The PPARs: From Orphan Receptors to Drug Discovery" J. Medical Chemistry, vol. 43, no. 4, 2000, p. 527- 550	1-17